



universität  
wien

# DIPLOMARBEIT

**N-(3,4-Dichlorbenzyl)azole als potentielle Sigmarezeptor-  
Liganden: Synthese und spektroskopische Charakterisierung**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Magistra Pharmaciae (Mag.pharm.)  
an der Fakultät für Lebenswissenschaften  
der Universität Wien

Verfasserin: Bettina Brandstätter

Matrikelnummer: 8901117

Studienrichtung: Pharmazie(A449)

Begutachter: ao. Univ.-Prof. Dr.techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer

Wien, im Dezember 2010

Er (der Geist) pflegt von Natur aus unter den Formen des Seins zu wandern, wobei die Formen des Seins bei seinem Wandern mitlaufen. Aber er ist überall er selbst; sein Wandern ist also ein gleichbleibendes. Und: Sein Wandern findet im *Gefilde der Wahrheit* statt, aus dem er niemals austritt. Er hält es ganz umfasst und hat es sich quasi als Ort für seine Bewegung erschaffen, und der Ort ist dabei mit dem identisch, dessen Ort er ist. Und das besagte Gefilde ist reich variiert, damit überhaupt ein Durchgehen von ihm möglich ist; wenn es nicht überall in ihm und unaufhörlich Variationen gäbe, würde der Geist, insofern er keine Variationen mehr hätte, stillstehen müssen; wenn er aber stillsteht erkennt er nicht; so dass also, wenn er zum Stillstand kommt, auch sein geistiges Erkennen aufhört, und wenn das der Fall ist, *ist* er auch nicht mehr. Also er ist geistiges Erkennen, und dieses ist die gesamte, das Sein als ganzes erfüllende Bewegung; und das Sein als ganzes ist das Erkennen als ganzes und umfasst in sich das Leben als ganzes, immer eins nach dem anderen, und alles, was bei ihm identisch ist, ist auch etwas anderes, und das jeweilige andere kommt zum Vorschein, wenn man eine Dihärese vornimmt. Aber die gesamte Reise geht immer durch Leben und immer durch Lebewesen, so wie für jemanden, der die Erde durchreist, alles, wo er hindurchkommt, Erde ist, auch wenn die Erde Differenzen enthält.

Plotin

Den praktischen Teil meiner Diplomarbeit führte ich während des Sommersemesters 1996 an der Universität Wien am Institut für pharmazeutische Chemie durch.

[Vorstand: O. Univ. Prof. Mag. Dr. Wilhelm Fleischhacker]

Den theoretischen Teil meiner Diplomarbeit verfasste ich im Studienjahr 2008/09 unter dem Vorstand von O. Univ. Prof. Mag. Dr. Christian Noe.

Ao. Univ. Prof. Dr.techn. Dipl.-Ing. Wolfgang Holzer danke ich herzlich für die Ermöglichung der Durchführung dieser Arbeit, für seine wissenschaftliche Anleitung und besonders für die professionelle Aufnahme sämtlicher Spektren.

Mein Dank gilt auch

Mag. Dr. Christine Jäger für die kollegiale Unterstützung und aufmerksame Betreuung,  
Dr. Leo Jirowetz für die Aufnahme der Massenspektren und

Ao. Univ. Prof. Christian Studenik für die inhaltliche Überprüfung des Einleitungsteiles meiner Diplomarbeit.

Meinen Eltern danke ich für ihre Großzügigkeit, die mir dieses Studium ermöglichte.

# **INHALTSVERZEICHNIS**

<b>1</b>	<b>Einleitung und Problemstellung</b>	<b>1</b>
1.1	Entdeckung des Sigmarezeptors	1
1.2	Die physiologische Rolle des Sigmakomplexes	4
1.3	Die pharmakologische Rolle des Sigmakomplexes	5
1.4	Pharmakophormodelle	8
1.5	Problemstellung	9
<b>2</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>11</b>
<b>3</b>	<b>Untersuchungen zur Synthese, NMR-Spektroskopie und Experimenteller Teil</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>Anhang</b>	<b>30</b>
4.1	Einteilung der Spektren	30
4.1.1	$^1\text{H}$ und $^{13}\text{C}$ Spektren	30
4.2	Zusammenfassung (deutsch und englisch)	136
4.3	Lebenslauf	137

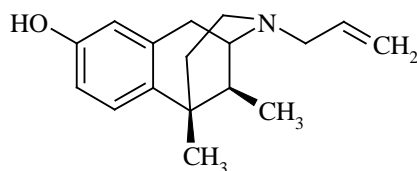


# 1 Einleitung und Problemstellung

## 1.1 Entdeckung des Sigmarezeptors

1976 wurde der Sigma ( $\sigma$ )-Rezeptor von Martin et al. entdeckt.[1] NANM, N-allyl-Normetazocin (SKF 10047), ein Benzomorphan-Derivat, wurde als potentiell Analgetikum klinisch geprüft. Dabei beobachtete man von den traditionell-opioiden Wirkungen abweichende Effekte wie untypisches Auftreten von Wahn und Dysphorie sowohl bei Tieren als auch beim Menschen. Darauf folgende Studien beschrieben drei Rezeptorinteraktivitäten der beiden optischen Antipoden von SKF 10,047, welches als Testverbindung eingesetzt wurde.

Abbildung 1



SKF 10,047(NANM)

Das (-)-Isomer bindet in erster Linie an die Opioidrezeptoren  $\mu$  und  $\kappa$ .

Das (+)-Isomer an die PCP(Phencyclidin)-Bindungsstelle des Glutamat-Rezeptors des NMDA(N-methyl-D-aspartat)-Typs und zusätzlich an eine nicht-opioid Bindungsstelle, die daraufhin als Sigma-Rezeptor bezeichnet wurde.[2]

Es folgten Untersuchungen, um den  $\sigma$ -Rezeptor klassifizieren zu können. Dazu wurde die unterschiedliche Affinität von (+), und (-) NANM-Analogen zu  $\mu$ -, PCP- und Dopaminrezeptoren getestet. Der nicht-opioid Charakter konnte bewiesen werden, da die  $\sigma$ -Bindung enantioselektiv für (+)-Isomere ist, und der spezifische Opiatantagonist Naloxon keine Wirkung zeigte, während die  $\mu$ - und  $\kappa$ -Bindungen hochaffin für (-)-Isomere sind. Die  $\sigma$ -Bindungsstellen weisen auch keine dopaminerge Rezeptoraktivität auf.[3]

Zurzeit unterscheidet man zwei Subtypen von Sigmarezeptoren:  $\sigma_1$  und  $\sigma_2$ . Sie unterscheiden sich im Molekulargewicht, in der Stereospezifität und im pharmakologischen Profil.

### $\sigma_1$ -Rezeptor:

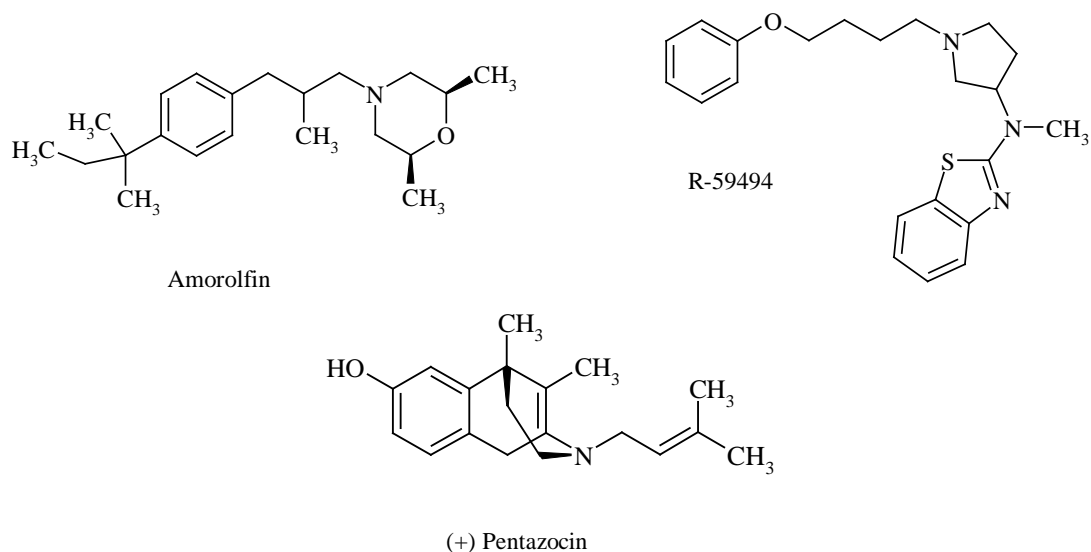
Der  $\sigma_1$ -Rezeptor wird von Wirbeltieren genetisch exprimiert und steht in keiner Beziehung zu sämtlich bekannten Rezeptoren. Er wurde 1996 isoliert und seine cDNA kloniert.[4] Eine weitere, genauere Identifizierung des  $\sigma_1$ -Rezeptors wurde durch seine Gegenüberstellung mit den Proteinen EBP und ERG2 erreicht. EBP (Emopamil binding protein), von Säugetieren, und ERG2, von der Hefe exprimiert,

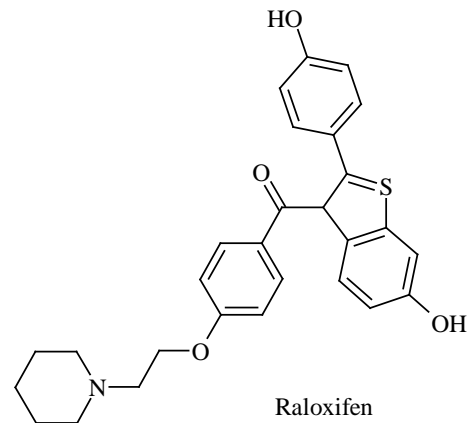
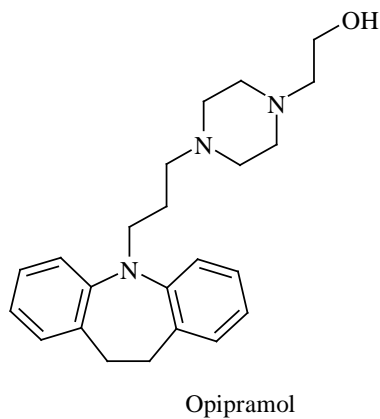
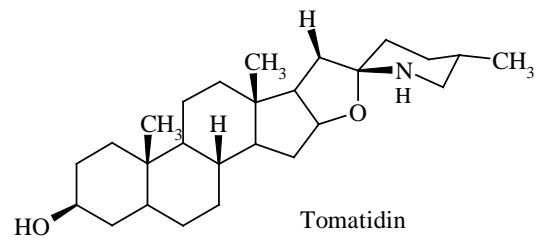
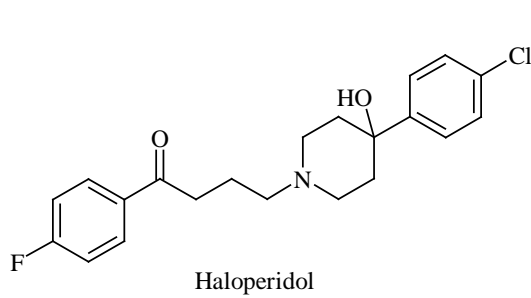
sind Isomerasen an der Doppelbindung C<sub>8,9</sub> am 3 $\beta$ -OH-Steroidgerüst und integrierte Membranproteine des Endoplasmatischen Reticulums. Der  $\sigma_1$ -Rezeptor besitzt keine entsprechende Isomeraseaktivität, zeigt zu EBP strukturell keine Übereinstimmung, wohl aber eine 30%ige bezüglich Aminosäuresequenz zu ERG2, was zu der Annahme führt, dass er eine wichtige Rolle im Sterolmetabolismus, speziell in dem von Neurosteroiden spielt. Auch nach endogenen  $\sigma_1$ -Rezeptorliganden auf Basis der entsprechenden Enzyminhibitoren wurde gesucht, welche sich als geeignete Screening-Verbindungen herausstellten. Es gelang außerdem eine ausgezeichnete Darstellung von  $\sigma_1$ -Pharmakophormodellen, von hochaffinen Liganden erfasst: Wie EBP und ERG2 trägt auch das  $\sigma_1$ -Protein vier hydrophobe und eine ionisierbare Bindungsstelle.[5]

Die Mehrheit aller Sigmaliganden bindet an den  $\sigma_1$ -Rezeptor:  
(siehe Strukturen in Abb.2)

- Benzomorphone wie (+)-Pentazocin, ein Opioidanalgetikum
- Butyrophenon-Neuroleptika wie Haloperidol oder Trifluoperidol
- Dibenzazepinderivate wie Opipramol, ein Antidepressivum
- Raloxifen, ein selektiver Estrogenrezeptoragonist
- Steroidhormone und Steroidalkaloide wie Tomatidin und Solanidin
- Sterolbiosynthesehemmer wie Triparanol (Triphenylethanolstruktur)
- Emopamil, ein Kalziumkanalblocker und die Testverbindung R-59494, ein hochselektiver Kalziumantagonist
- Morpholinderivate wie das Amorolfen und Fenpropiomorph, Fungizide
- (+)-3-Phenyl-1-Propylpiperidine, 3-PPP, ein häufig verwendeter Radioligand
- Arylcyclohexylamine, einschließlich des Phenylcyclohexylpiperidins, PCP, ein Halluzinogen.[5]

Abbildung 2





### $\sigma_2$ -Rezeptor:

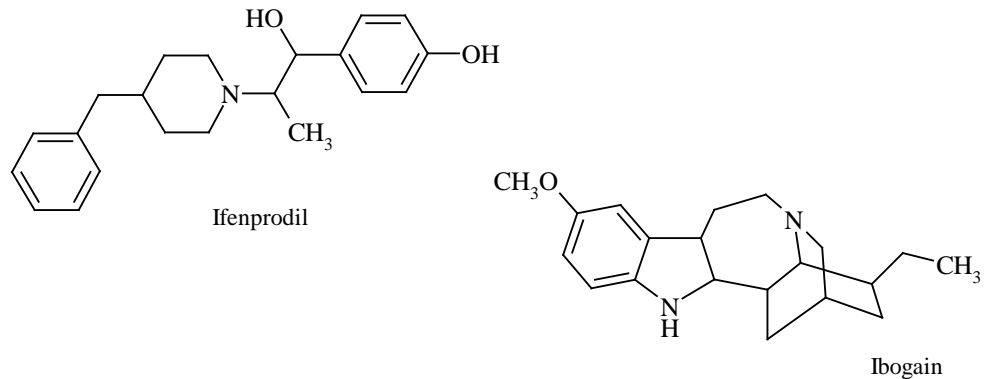
Dieser ist schwerer zu identifizieren, da es noch an hochselektiven Liganden fehlt. Er kommt intrazellulär im Endoplasmatischen Reticulum und in den Mitochondrien vor, wo er im Stadium schnellerer Zellproliferation eine  $\text{Ca}^{2+}$ -Freisetzung bewirkt und zur Apoptose führt. Der  $\sigma_2$ -Rezeptor wird demzufolge in Tumorzellen in höherem Ausmaß exprimiert als in gesunden Zellen, wo er eine Kontrollfunktion in der Zellentwicklung übernimmt. Es wird auch vermutet, dass spezifisch die  $\sigma_2$ -Rezeptoren bei chronischer Neuroleptikabehandlung (Up-Regulation) an dem Verlust neuronaler Zellen beteiligt sind.[6]

An der  $\sigma_2$ -Bindungsstelle zeigen die meisten Signaliganden nur schwache Affinität.

Selektive  $\sigma_2$ -Liganden sind:

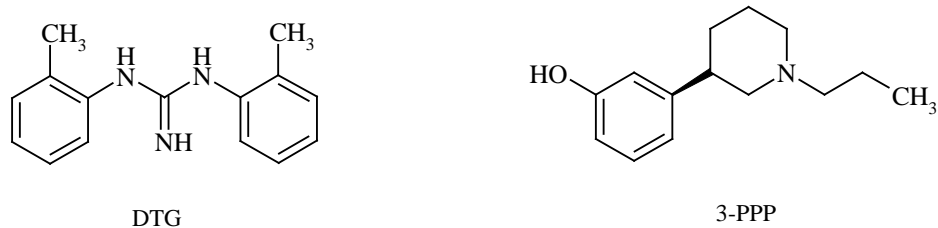
- Ifenprodil, ein selektiver Antagonist am NMDA-Rezeptor; findet Verwendung als cerebraler Vasodilatator.[13] (Abb.3)
- Ibogain, ein Indolalkaloid, erhöht die intrazelluläre Kalziumkonzentration, besitzt halluzinogene Wirkung und ist stimulierend nur in geringen Konzentrationen.[6]

Abbildung 3



In Studien fand man außerdem heraus, dass besonders für die  $\sigma_2$ -Bindung das zentrale basische N-Atom der Liganden für die NH-Bindung erforderlich ist. Das zweifach substituierte Guanidin DTG entfaltet gleiche Affinität zu  $\sigma_1$  als auch zu  $\sigma_2$ -Rezeptoren, während (+)-3-PPPs und Butyrophenon-Neuroleptika bevorzugt an  $\sigma_1$ -Rezeptoren binden.

Abbildung 4



Interessant ist die Feststellung, dass über  $\sigma_1$ -Rezeptoren neuroprotektive und antiamnesische, hingegen über  $\sigma_2$ -Rezeptoren neurotoxische Wirkungen vermittelt werden.

## 1.2 Die physiologische Rolle des Sigmakomplexes

Bei Identifizierungsversuchen der Sigma-Bindungsstelle entdeckte man nach deren Depolarisation negativ rückkoppelnde Peptide (wie NYP oder YY), was für die Rezeptoraktivität spricht. Weiters stellte man in der Leber auch metabolisierende Effekte an der Sigmabindung fest, die man daher als Teil des mikrosomalen Enzymsystems P450 annahm.

Die biochemischen Nachforschungen ergaben, dass es sich um Rezeptoren handelt, die an G(Guaninnukleotidbindende)-Proteine koppeln und eine Signalinduktion bewirken. Sigmarezeptoren sind demnach Neuromodulatoren von Acetylcholin, Noradrenalin, und Serotonin:[3]

- An cholinergen Rezeptoren (M-Ach) setzen sie die durch Acetylcholin bewirkte Stimulation herab.
- An  $\alpha_1$ -Rezeptoren hemmen sie die adrenerge Reaktion.
- In beiden Fällen reduzieren die Sigmarezeptoren die Signalübertragung des  $IP_3$ -second-messenger-Systems, indem sie die Bildung aller drei Inositolphosphatide blockieren, die für die Umwandlung in  $IP_3$  nötig sind.
- Die elektrisch bzw. die durch 5-HT<sub>4</sub> hervorgerufene Ileumkontraktion beim Meerschweinchen, wird durch die Sigmareaktion eindeutig antagonisiert.
- Biochemische Untersuchungen zeigen auch, dass Signaliganden eine Freisetzung von Dopamin aus zentralen Neuronen bewirken.

Das physiologische Vorkommen von Sigmabindungsstellen wurde mit Hilfe von autoradiographischen Verfahren detektiert. Die Sigmabindungsstellen befinden sich in den Membranen der Zellorganellen, vor allem im Endoplasmatischen Retikulum. Sehr zahlreich sind sie in Hirnregionen, die für die Motorik zuständig sind wie Kleinhirn (Cerebellum), Stammhirn (Striatum) und Mittelhirn (Substantia nigra, Nucleus ruber). Hier wird die wichtige Rolle des  $\sigma$ -Rezeptors in der Regulierung von Körperhaltung und Bewegung ersichtlich. Man findet sie außerdem im limbischen System, welches zuständig für Emotionen und kognitive Fähigkeiten ist, im Radix dorsalis des Rückenmarks, das sensorische Funktionen steuert, und im endokrinen System (Hypothalamus, Adenohypophyse). Die  $\sigma$ -Radioliganden binden auch an Organe des Immunsystems wie Milz und Blutleukozyten, und in großer Dichte an Leber, Niere und Eierstöcke.[3]

### **1.3 Die pharmakologische Rolle des Sigmarezeptors:**

Der Sigma-Komplex bindet eine große Vielfalt an chemischen Substanzklassen und zeichnet sich somit auch durch hohe Strukturtoleranz aus. Der Nachteil vieler Signaliganden zeigt sich in der mangelhaften Selektivität und in der Überlappung der Wirkungskreise von Sigmabindungsstellen mit denen von Opioid-, PCP-, Dopamin- und auch EBP-Rezeptoren. So werden die Nebenwirkungen der klassischen Neuroleptika (Phenothiazine und Butyrophenone) auch dem Wirkungskreis der  $\sigma$ -Bindung zugeschrieben. Diese Arzneimittel rufen über die Sigmarezeptoren einen dopaminfreisetzenden Effekt und somit erhöhte motorische Aktivität bzw. Dystonien hervor. Als Spätfolge treten tardive Dyskinesien auf. Was den Sterolmetabolismus anbelangt, wird auch untersucht, ob gebräuchliche Medikamente, wie der partielle Östrogenrezeptoragonist Raloxifen, mit  $\sigma_1$  beziehungsweise EBP interagieren und an Nebenwirkungen bzw. an biochemischen Veränderungen beteiligt sind. Das Antiöstrogen Tamoxifen bewirkt eine Senkung des Cholesterolspiegels und weist somit auf eine mögliche Interaktion mit EBP- oder  $\sigma_1$ -Proteinen in deren Funktion als Cholesterinbiosynthesehemmer hin.[5]

Naheliegend war die Erforschung von Sigmaliganden mit antagonistischer Wirkkomponente im Bereich der Antipsychotika mit auftretenden motorischen Störungen. Dazu zählen Dystonien, das Tourette-Syndrom, und Chorea Huntington. Die Präsenz von Sigmarezeptoren in der Substantia nigra zeigt die Möglichkeit der Therapie von Morbus Parkinson, da Sigmaliganden auch in den Dopaminhaushalt eingreifen. Auch der Einsatz von Sigmaagonisten als effiziente Antipsychotika, Antidepressiva und Anxiolytika ist erfolgsversprechend. Vor allem konnte gezeigt werden, dass Antipsychotika über den  $\sigma$ -Wirkungskreis und nicht nur als Dopaminantagonisten fungieren:  $\sigma$ -Bindungsstellen sind in limbischen und cortikalen Hirnarealen anzutreffen, können die glutamat- und dopaminabhängigen Neuronenübertragungen bei Schizophrenie modulieren, und auch ihr eigener selektiver Untergang im Krankheitsverlauf ist festzustellen. Letztlich stellen die  $\sigma_2$ -Rezeptoren Angriffspunkte dar, die im Kampf gegen Krebs eingesetzt werden können.

Intensive Studien und klinische Prüfungen führten zur Entdeckung von Sigmaliganden, die selektiv und auch mit hoher Affinität an Sigmarezeptorsubtypen binden:

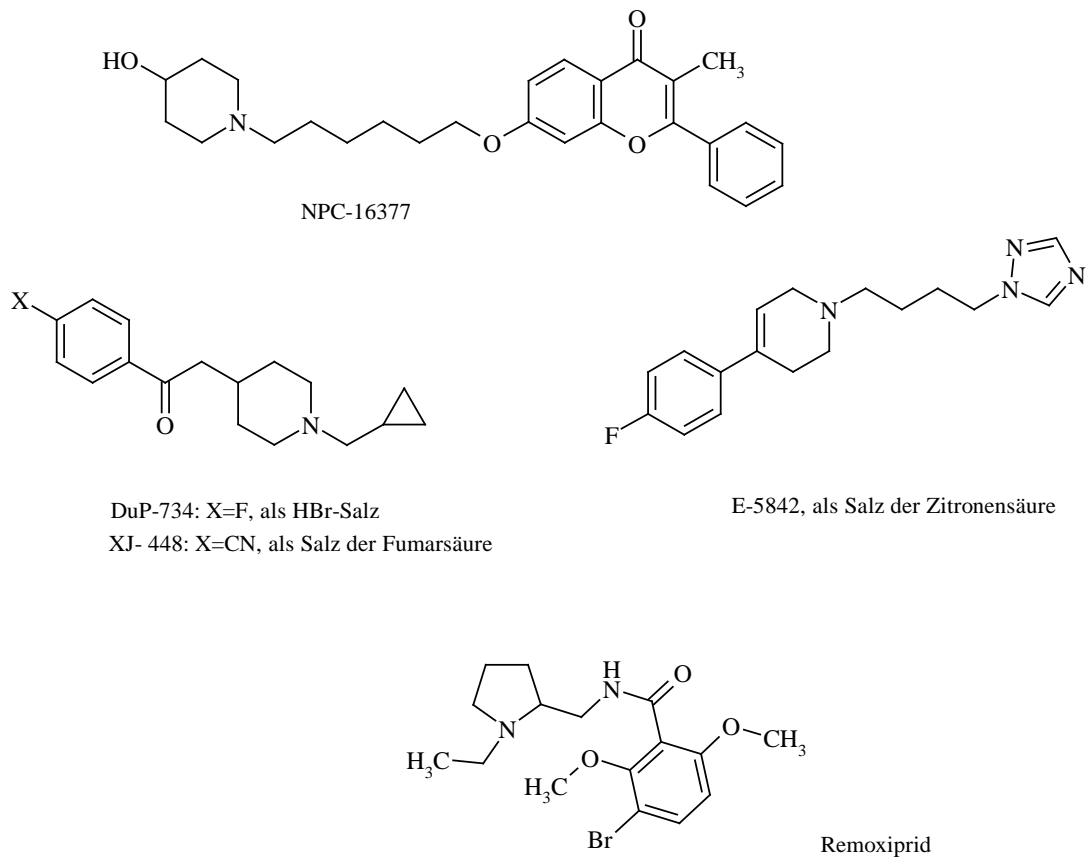
### **I Sigmaliganden mit antipsychotischer Wirkung:**

Sie besitzen kaum Affinität zu Dopaminrezeptoren und rufen somit auch keine motorischen Störungen hervor:

(siehe Abbildung 5)

- NPC-16377, ein Aminoalkoxychromon [7]
- DuP 734 und XJ 448 sind hochselektive  $\sigma_1$ -Liganden. Obwohl sich die beiden Verbindungen nur durch einen Substituenten am Aromaten unterscheiden, zeigen sie ein anderes pharmakologisches Profil: DuP 734 ist ein kombinierter Antagonist sowohl an Sigma- als auch an 5 HT<sub>2</sub>-Rezeptoren, XJ 448 ist sigmaselektiv.[8]
- E-5842 ist  $\sigma_1$ -selektiv, zeigt Wirkkraft als atypisches Antipsychotikum und Anxiolytikum und induziert kaum extrapyramidal-motorische Symptome.[9]
- Analoge von DTG, die auch neuroprotektive Wirksamkeit in Zellkulturen zeigen.
- Remoxiprid, ein atypisches Neuroleptikum;[9]

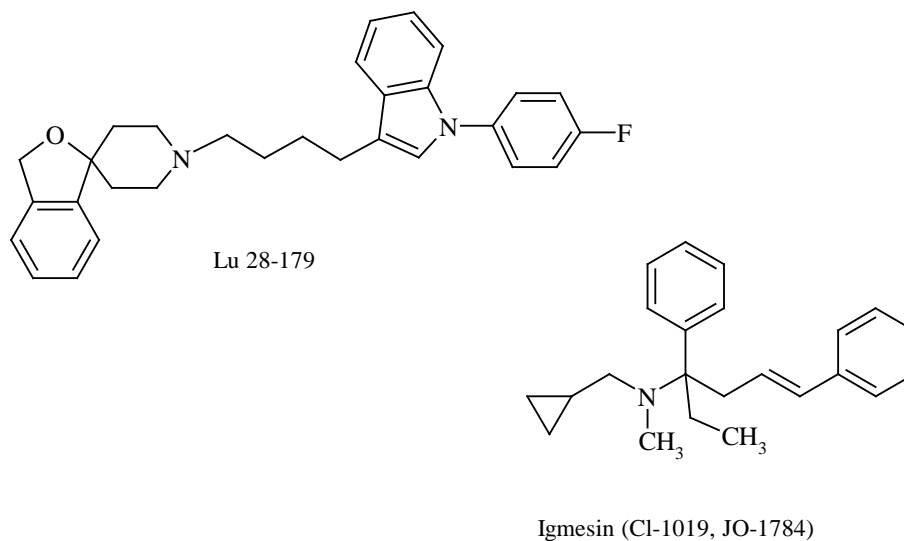
Abbildung 5



## II Sigmaliganden mit angstlösender und antidepressiver Wirkung:

- Lu 28-179 (Siramesin) ist ein  $\sigma_2$ -Agonist und zeigte im Licht/Dunkel-Experiment bei Ratten hohe Wirksamkeit.[10]
- CI-1019, JO-1784 (Igmesin) ist ein  $\sigma_1$ -Agonist und wurde als Antidepressivum klinisch geprüft.

Abbildung 6



### III Sigmaliganden als $\sigma_2$ -Agonisten mit cytostatischer und cytotoxischer Wirkung:

Sie induzieren apoptotischen Zelltod. Aussichtsreich zeigten sich klinische Prüfungsergebnisse mit radiomarkierten Sigmaliganden an Patienten, die an Melanomen oder Brustkrebs erkrankt waren. Weitere Untersuchungen ergaben, dass  $\sigma_2$ -Liganden in der Lage sind, die cytotoxischen Effekte von Actinomycin-D und Doxorubicin an Brusttumorzellen einer „wilden Form“ zu potenzieren.

$\sigma_2$ -Agonisten setzen außerdem die Expression des p-Glykoproteins herab, eines Transporters, der Fremdstoffe aus der Zelle pumpt, und für die Resistenzentwicklung von Cytostatika verantwortlich ist. Das Ausschalten dieses Exportproteins wäre vor allem bei therapieresistenten Tumoren von Vorteil.[6]

#### 1.4 Pharmakophormodelle

Das Arbeitsteam um Thierry Langer und Christian Laggner erstellte Pharmakophormodelle von  $\sigma_1$ , EBP und ERG2, um Kriteritätsmerkmale für die Selektivität von Sigmaliganden herauszufinden.[5] Die Testung vorhandener bzw. neu designter Verbindungen in Bezug auf  $\sigma$ -Affinität brachte folgendes Ergebnis:

- Alle drei Modelle tragen vier hydrophobe und eine positiv ionisierbare Pharmakophorgruppe, wobei aber nur eine hydrophobe und die positiv ionisierbare Gruppe für eine Sigma-Bindung erforderlich sind.
- Die Anordnung der Bindungsstellen ist linear, was eine höhere Bindungsaffinität zu linearen Verbindungen bewirkt (z.B. Haloperidol oder Fenpropionmorph).



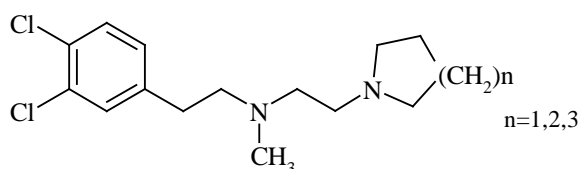
- Die  $\sigma_1$ -unselektiven Verbindungen tragen an der basischen Aminogruppe lange lipophile Ketten, die  $\sigma_1$ -selektiven kürzere lipophile Seitengruppierungen und weisen insgesamt eine kleinere Molekülgröße auf. Daraus kann man schließen, dass der  $\sigma_1$ -Rezeptor an entfernteren Stellen zum ionisierbaren Zentrum keine hydrophoben Bindungskräfte aufweist im Gegensatz zum ERG2-Protein, welches lange und gestreckte Moleküle binden kann. So weist Zuclomifen (die lineare cis-Form) gegenüber Enclomifen (der runderen trans-Form) eine spezifische Bindungsfähigkeit am ERG2-Protein auf.

Das ermittelte  $\sigma_1$ -Pharmakophormodell entspricht auch der Annahme von Glennon et al. von einem basischen Aminstickstoff zwischen zwei hydrophoben Gruppierungen.[5]

## 1.5 Problemstellung

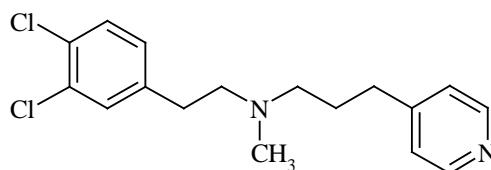
Um selektiv wirksame Sigmaliganden ausfindig zu machen, erstellte man Pharmakophormodelle, was sich aufgrund der vielfältigen Bindungsfähigkeit des Sigmarezeptors als sehr komplex herausstellte. Die Arbeitsgruppe um Wayne D. Bowen am National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, in Bethesda, Maryland, testete im Zuge ihres "drug-design"-Programmes viele Strukturen bezüglich ihrer Sigmaaffinität und Selektivität.[11] Sie prüften unter anderem disubstituierte Ethylendiamine wie 1-Phenylpiperazine, Cyclohexylamin- oder Piperidinderivate und stellten eine bemerkenswerte Sigmaaffinität derselben fest. 3,4-Dichlorphenylethyl-substituierte Ethylendiamine folgender Form kristallisierten sich zunehmend als Substanzen mit hoher Affinität zum  $\sigma$ -Rezeptor heraus:

Abbildung 7



Unsere Arbeitsgruppe um Wolfgang Holzer und Christine Jäger synthetisierte eine Vielzahl von Verbindungen ähnlicher Struktur, um Aufschluss über Selektivitätsverhalten zu bekommen. Es wurden interessante Ergebnisse bezüglich  $\sigma_1/\sigma_2$ -Selektivität erzielt, wie bei der hier angeführten Verbindung, die an  $\sigma_1$ -Rezeptoren eine um den Faktor 30 höhere Selektivität aufweist:

Abbildung 8



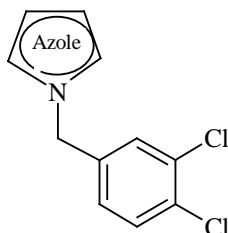
$$K_i(\sigma_1) = 1.2 \text{ nM}, K_i(\sigma_2) = 36.5 \text{ nM}$$

Ziel der vorliegenden Diplomarbeit war es, die minimal erforderlichen Strukturelemente für einen potentiellen Sigmarezeptor-Liganden einzugrenzen durch:

- massives Kürzen der lipophilen Kette der in Abbildung 7 beschriebenen Modellverbindung, was zu einer Reduktion der Moleküllänge bzw. -größe der neu synthetisierten Substanzen führte.
- Einbauen des ionisierbaren Zentrums (zentrales N-Atom) in eine Serie von substituierten bzw. unsubstituierten N-Heterocyclen als auch N-Heteroaromaten.

Meine Zielmoleküle stellten daher die in Abbildung 9 allgemein dargestellten 3,4- Dichlorbenzylazole dar.

Abbildung 9



Die dabei verwendeten Azole waren Pyrazol, Imidazol, 4-Nitroimidazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol, Pyrrolidinyltetrazol, Tetrazolylmorpholin.

## 2 Literaturverzeichnis

- [1] B. R. de Costa, K. C. Rice, W. D. Bowen, A. Thurkauf, R. B. Rothman, L. Band, A.E. Jacobson, L. Radesca, P. C. Contreras, N. M. Gray, I. Daly, S. Iyengar, D. T. Finn, S. Vazirani, and J. M. Walker  
Synthesis and Evaluation of N-Substituted cis-N-Methyl-2-(1-pyrrolidinyl)cyclohexylamines as High Affinity  $\sigma$ -Receptor Ligands. Identification of a New Class of Highly Potent and Selective  $\sigma$  Receptor Probes  
J. Med. Chem. 1990, **33**: 3100-3110
- [2] F. I. Carroll, P. Abraham, K. Parham, X. Bai, X. Zhang, G. A. Brine, S. W. Mascarella, B. R. Martin, E. L. May, C. Sauss, L. Di Paolo, P. Wallace, J. M. Walker, and W. D. Bowen;  
Enantiomeric N-Substituted N-Normetazocines: A Comparative Study of Affinities at  $\sigma$ , PCP, and  $\mu$  Opioid Receptors  
J. Med. Chem. 1992, **35**: 2812-2818
- [3] J. M. Walker, W. D. Bowen, F. O. Walker, R. R. Matsumoto, B. de Costa and K. C. Rice;  
Sigma Receptors: Biology and Function.  
Pharmacol. Rev. 1990, **42**: 355-402
- [4] F. F. Moebius, J. Striessnig und H. Glossmann;  
The mysteries of  $\sigma$ -receptors: new family members reveal a role in cholesterol synthesis.  
Trends Pharmacol. Sci. 1997, **18**: 67-70 ; und dort zitierte Literatur
- [5] C. Laggner, C. Schieferer, B. Fiechtner, G. Poles, R. D. Hoffmann, H. Glossmann, T. Langer, and F. F. Moebius;  
Discovery of High-Affinity Ligands of  $\sigma_1$  Receptor, ERG2, and Emopamil Binding Protein by Pharmacophore Modeling and Virtual Screening.  
J. Med. Chem. 2005, **48**: 4754-4764
- [6] W. D. Bowen  
Sigma receptors: recent advances and new clinical potentials.  
Pharm. Acta Helv. 2000 , **74**: 211-8
- [7] R. H. Erickson, K. J. Natalie, W. Bock, Z. Lu, F. Farzin, R. G. Sherrill, D. J. Meloni, R. J. Patch, W. J. Rzesotarski, J. Clifton, M. J. Pontecorvo, M. A. Bailey, K. Naper and W. Karbon;  
(Aminoalkoxy)chromones. Selective sigma receptor ligands.  
J. Med. Chem 1992, **35**: 1526-35
- [8] P. J. Gilligan, G. A. Cain, T. E. Christos, L. Cook, S. Drummond, A. L. Johnson, A. A. Kergaye, J. F. McElroy, K. W. Rohrbach, W. K. Schmidt and S. W. Tam;  
Novel piperidine sigma ligands as potential antipsychotic drugs.  
J. Med. Chem. 1992, **35**: 4344-61

- [9] X. Guitart, M. Ballarin, X. Codony, A. Dordal, A. J. Farre, Frigola and R. Mercè;  
E-5842; Antipsychotic  $\sigma$ -Receptor Ligand.  
Drugs of the Future 1999, **24**: 386-392
- [10] E. K. Moltzen, J. Perregaard, E. Meier, C. Sanchez, J. Arnt and J. B. Nielsen;  
Spirocyclic isobenzofuran derivatives: A new class of high affinity sigma  
ligands with potent anxiolytic activities.  
12th Int Symp. Med.Chem. 1992, Abst P-105. A.
- [11] B. R. de Costa, L. Radesca, L. di Paolo and W. D. Bowen;  
Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of a Novel class of N-  
(Arylethyl)-N-alkyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines: Structural Requirements  
and Binding Affinity at the  $\sigma$  Receptor.  
J. Med. Chem. 1992, **35**: 38-47
- [12] F. Eiden, und H. Lentzen;  
Wirkstoffentwicklung in den letzten Jahren; Antipsychotika  
Pharmazie in unserer Zeit 1996, **25**: 250-257 ; und dort zitierte Literatur
- [13] Christine Jäger, 2000, Dissertation, Universität Wien
- [14] Michael Kaun, 1999, Diplomarbeit, Universität Wien

### **3   UNTERSUCHUNGEN ZUR SYNTHESE,   SPEKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN UND EXPERIMENTELLER TEIL**

Die im Rahmen dieser Diplomarbeit durchgeführten Untersuchungen und der dazugehörige Experimentelle Teil sind bereits in einer Publikation veröffentlicht worden:

N-(3,4 -Dichlorobenzyl)azoles – Investigations Regarding Synthesis, NMR-Spectroscopy and Affinity Towards Sigma-1 and Sigma-2 Receptors.

Wolfgang Holzer, Bettina Brandstätter, Christine Jäger, Michael Kaun, Thierry Langer, and Wayne D. Bowen

Sci. Pharm. 2004, **72**: 197-211

Diese Publikation ist im Folgenden angeführt. Die von mir synthetisierten Substanzen tragen dabei die Nummern **1, 2, 3a, 3b, 4, 5a, 5b, 10a, 10b, 11** und **12**;

**N-(3,4-Dichlorobenzyl)azoles – Investigations**  
**Regarding Synthesis, NMR-Spectroscopy and Affinity**  
**Towards Sigma-1 and Sigma-2 Receptors**

**Wolfgang Holzer<sup>\*1</sup>, Bettina Brandstätter<sup>1</sup>, Christine Jäger<sup>1</sup>, Michael Kaun<sup>1</sup>, Thierry Langer<sup>2</sup>, and Wayne D. Bowen<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Chemistry, University of Vienna,  
Althanstrasse 14, A-1090 Vienna, Austria

<sup>2</sup> Institute of Pharmacy, University of Innsbruck, Innrain 52, A-6020  
Innsbruck, Austria

<sup>3</sup> Unit on Receptor Biochemistry and Pharmacology, Laboratory of  
Medicinal Chemistry, National Institutes of Diabetes and Digestive and  
Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, MD 20892-  
0815, USA

**Abstract**

A series of azoles and aminoazoles with a 3,4-dichlorobenzyl moiety attached to a ring nitrogen atom was synthesized via reaction of the parent systems with 3,4-dichlorobenzyl chloride. Regioisomeric products were discriminated on the basis of <sup>13</sup>C-NMR data or by NOE-difference spectroscopy. The affinities of some representatives towards sigma-1 and sigma-2 receptors were determined by receptor binding assays.

**1      Keywords**

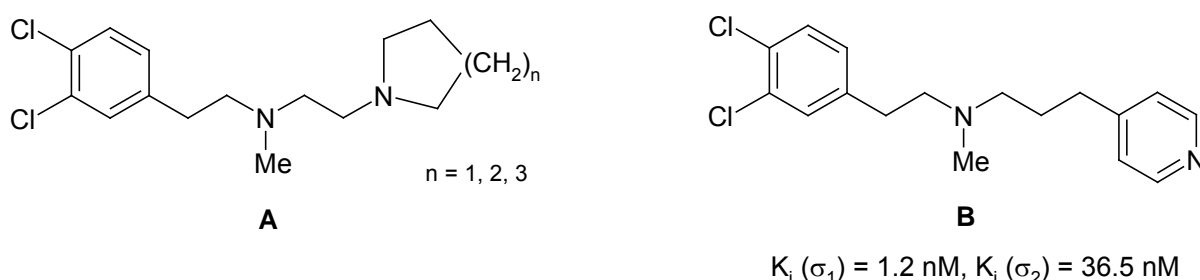
Sigma Receptors, Azoles, Alkylation, <sup>13</sup>C-NMR Spectroscopy,  
NOE-Difference Spectroscopy

## 2 Introduction

Since their discovery in 1976 sigma receptors – initially proposed as a subtype of opioid receptor – and their physiological role have been investigated extensively; several reviews provide condensed information in this regard [1-6]. Two subclasses of sigma receptors have been identified, designated as sigma-1 and sigma-2 receptors [3]. Sigma receptors are distributed in the central nervous system but also in many peripheral tissues such as in liver and kidney and, moreover, are highly expressed in various tumor cells [3]. They represent high affinity binding sites for many psychotropically active compounds and thus sigma receptor ligands are anticipated to play a potential role as antipsychotics and antidepressants.

A considerably large variety of structurally unrelated compounds were found to be able to bind to sigma receptors. Amongst these structures 3,4-dichlorophenethyl substituted ethylenediamines of type **A** (Figure 1) deserve special interest as they were found to exhibit high affinities and – additionally – to be selective for sigma receptors over other systems [7].

Figure 1



In the course of a program dedicated to the development of more potent and, particularly more selective sigma receptor ligands we synthesized a variety of compounds related to structure **A** [8]. Thus, for instance, leaving the left part of the molecule unchanged, the saturated N-heterocyclic

system in **A** was replaced by other heterocyclic and also heteroaromatic moieties or even by longer carbon chains. Moreover, the length of the central aliphatic part in **A** was systematically varied. Some of the thus obtained compounds – e.g. the pyridine derivative **B** – not only showed high affinities but also interesting sigma-1/sigma-2 selectivities (Figure 1) [8]. Within these investigations also the minimal requirements for sigma receptor affinity of more or less related compounds became a matter of interest. In this regard, we here report on the synthesis of various 3,4-dichlorobenzylazoles (Scheme 1) and their affinity towards sigma-1 and sigma-2 receptors. The envisaged structures result from a drastic reduction of the structural elements in molecules of type **A** or **B**, only leaving (a) slightly basic azole nitrogen atom(s) as well as the lipophilic 3,4-dichlorophenyl moiety.

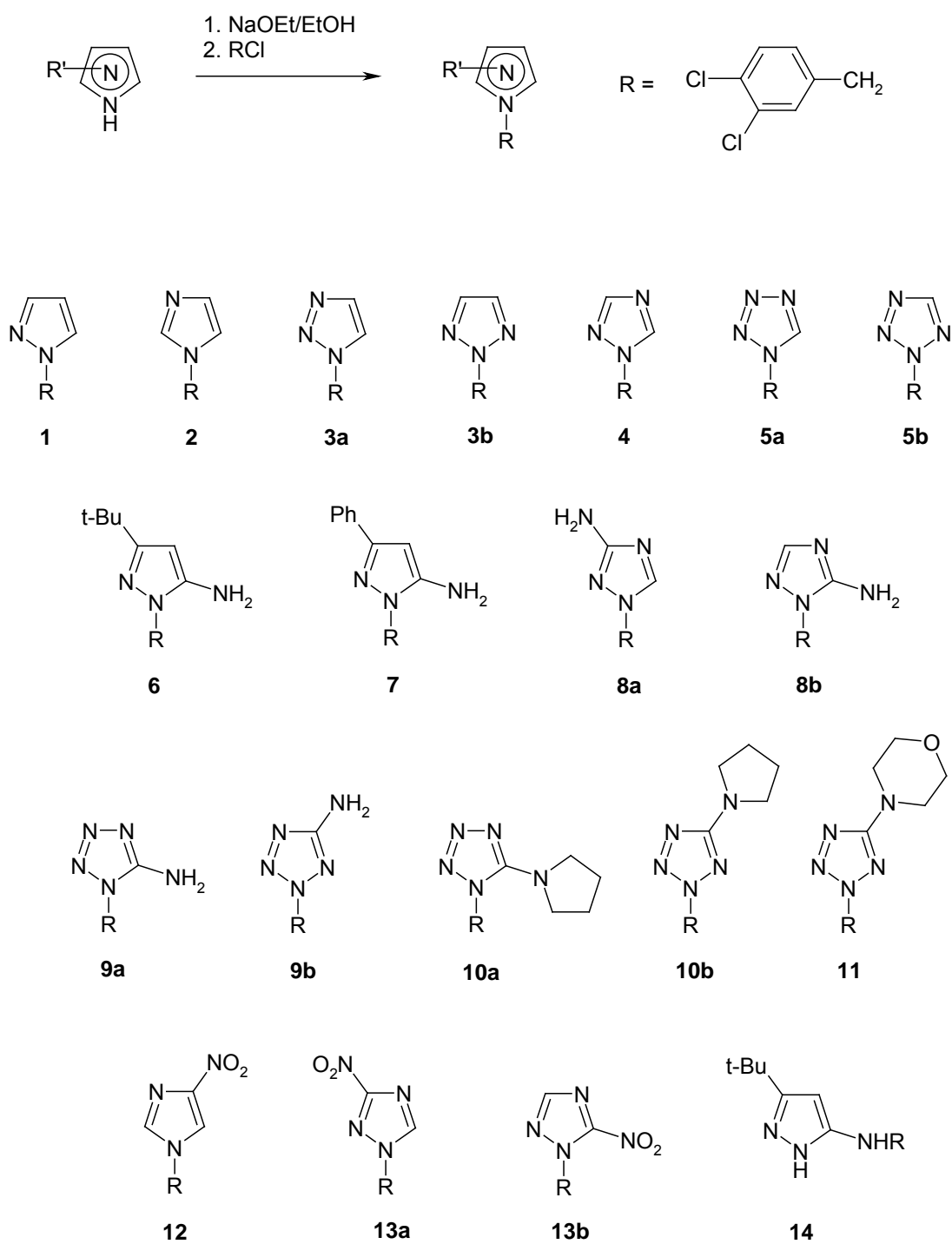
### 3 Results and Discussion

#### Chemistry

Compounds **1-14** were prepared in single step reactions upon prolonged refluxing of the sodium salt of the appropriate parent azole with 3,4-dichlorobenzyl chloride in dry ethanol. Except with pyrazole and imidazole, the formation of regioisomeric alkylation products is possible and this was observed in most cases as well. The separation of the thus obtained isomeric mixtures was achieved by column chromatography. Accordingly, compounds **1-5** could be prepared in satisfying yields. In contrast, the isomeric mixtures resulting from alkylation of compounds carrying an amino substituent at the azole core were difficult to purify. In these cases clean separation of the regioisomers by column chromatography was not always possible or resulted in low yields of the pure compounds (mixed fractions predominating). Upon reaction of 3-*tert*-butyl-pyrazol-5-amine with 3,4-dichlorobenzyl chloride also alkylation at the exocyclic amino function was observed (formation of compound **14**).



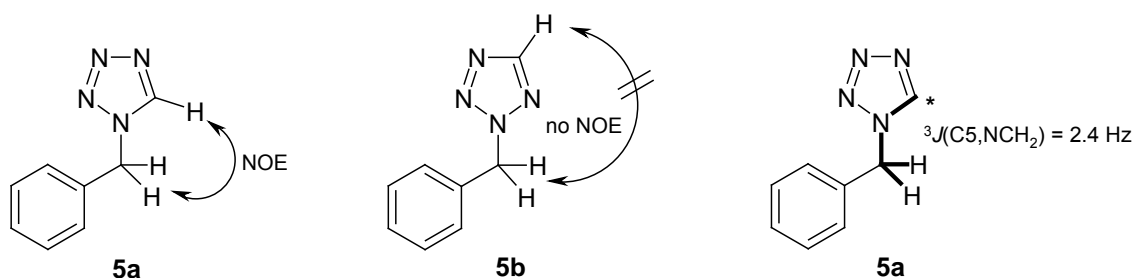
# Scheme 1. Investigated Compounds



### NMR Spectroscopic Investigations

The NMR data of all investigated compounds are given in Tables 1-3. According to refs. [9-12] unequivocal discrimination between regioisomeric structures was achieved by application of NOE-difference spectroscopy and considering  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  coupling information. Thus, for instance, the 1-substituted tetrazole **5a** can be easily distinguished from its 2-substituted congener **5b** via an NOE on the azole-H signal upon irradiation of the  $\text{NCH}_2$  transition (Figure 2). Moreover - in contrast to compound **5b** - the azole C-atom in **5a** exhibits a vicinal  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$  coupling to the  $\text{NCH}_2$  protons ( $^3J = 2.4$  Hz) indicating this CH fragment to be located adjacent to the *N*-substituent (Figure 2).

Figure 2. Discrimination Between Regioisomeric Tetrazoles



### Biological Testing

Radioligand binding assays for both sigma-1 and sigma-2 receptors for compounds **1**, **2**, **3a**, **3b**, **4**, **5a**, **5b**, **10a**, **10b**, **11**, and **12** were carried out according to the procedure given in lit. [7]. None of the compounds showed a significant sigma-receptor affinity ( $K_i > 6000$  nM). In conclusion, simple azoles, aminoazoles or nitroazoles carrying a 3,4-dichlorobenzyl group at an azole nitrogen atom obviously do not meet the minimum structural requirements for sigma receptor ligands.

Table 1. <sup>1</sup>H-NMR Data of Investigated Compounds

No.	Solvent	Azole-H	3,4-Dichlorobenzyl <sup>a</sup>				Other H
			NCH <sub>2</sub>	Ph-2	Ph-5	Ph-6	
<b>1</b>	CDCl <sub>3</sub>	7.55 (3) <sup>b</sup> , 6.30 (4), 7.40 (5)	5.25	7.26	7.38	7.00	--
<b>2</b>	CDCl <sub>3</sub>	7.50 (2), 7.07 (4), 6.86 (5)	5.05	7.19	7.38	6.93	--
<b>3a</b>	CDCl <sub>3</sub>	7.71 (4) <sup>c</sup> , 7.54 (5)	5.51	7.33	7.41	7.07	--
<b>3b</b>	CDCl <sub>3</sub>	7.64 (4,5)	5.55	7.39	7.40	7.13	--
<b>4</b>	CDCl <sub>3</sub>	7.95 (3), 8.09 (5)	5.27	7.31	7.40	7.05	--
<b>5a</b>	CDCl <sub>3</sub>	8.70 (5)	5.58	7.41	7.45	7.15	--
<b>5b</b>	CDCl <sub>3</sub>	8.52 (5)	5.74	7.46	7.43	7.20	--
<b>6</b>	CDCl <sub>3</sub>	5.48 (4)	5.10	7.19	7.37	6.93	1.28 ( <i>tert</i> .Bu), 3.30 (NH <sub>2</sub> )
<b>7</b>	CDCl <sub>3</sub>	5.94 (4)	5.20	7.30	7.39	7.04	7.76 (Ph-2,6), 7.38 (Ph-3,5), 7.29 (Ph-4), 3.41 (NH <sub>2</sub> )
<b>8a</b>	DMSO-d <sub>6</sub>	8.11 (5)	5.13	7.51	7.60	7.23	5.29 (NH <sub>2</sub> )
<b>8b</b>	DMSO-d <sub>6</sub>	7.38 (3)	5.12	7.42	7.60	7.16	6.37 (NH <sub>2</sub> )
<b>9a</b>	DMSO-d <sub>6</sub>	--	5.38	7.53	7.64	7.19	6.89 (NH <sub>2</sub> )
<b>9b</b>	DMSO-d <sub>6</sub>	--	5.65	7.62	7.64	7.29	6.07 (NH <sub>2</sub> )
<b>10a</b>	CDCl <sub>3</sub>	--	5.44	7.22	7.38	6.95	1.92 (pyrr-3,4), 3.47 (pyrr-2,5)
<b>10b</b>	CDCl <sub>3</sub>	--	5.48	7.42	7.38	7.15	1.94 (pyrr-3,4), 3.43 (pyrr-2,5))
<b>11</b>	CDCl <sub>3</sub>	--	5.50	7.43	7.41	7.17	3.78 (morph-2,6), 3.44 (morph-3,5)
<b>12</b>	CDCl <sub>3</sub>	7.50 (2) <sup>d</sup> , 7.73 (5)	5.15	7.34	7.51	7.07	--
<b>13a</b>	CDCl <sub>3</sub>	8.21 (5)	5.40	7.45	7.49	7.20	--
<b>13b</b>	CDCl <sub>3</sub>	8.00 (3)	5.73	7.46	7.44	7.21	--
<b>14</b>	CDCl <sub>3</sub>	5.38	4.29	7.47	7.36	7.19	1.26 ( <i>tert</i> .Bu), 3.90 (NH)

<sup>a</sup> 3,4-Dichlorophenyl system: <sup>3</sup>J(H-5,H-6) = 8.2-8.3 Hz, <sup>4</sup>J(H-2,H-6) = 2.1-2.2 Hz.

<sup>b</sup> Pyrazole system: <sup>3</sup>J(H-3,H-4) = 1.7 Hz, <sup>3</sup>J(H-4,H5) = 2.2 Hz. <sup>c</sup> 1,2,3-Triazole system: <sup>3</sup>J(H-4,H-5) = 1.0 Hz. <sup>d</sup> Imidazole system: <sup>4</sup>J(H-2,H-5) = 1.5 Hz.

Table 2. <sup>13</sup>C-NMR Chemical Shifts (δ, ppm) of Investigated Compounds<sup>a</sup>

No.	Azole-C	3,4-Dichlorobenzyl System							Other C
		NCH <sub>2</sub>	Ph-1	Ph-2	Ph-3	Ph-4	Ph-5	Ph-6	
<b>1</b>	140.0 (3), 106.3 (4), 129.3 (5)	54.5	136.9	129.3	132.8	132.0	130.6	126.7	--
<b>2</b>	137.2 (2), 130.1 (4), 119.0 (5)	49.4	136.3	128.9	133.0	132.3	130.8	126.3	--
<b>3a</b>	134.4 (4), 123.4 (5)	52.5	134.8	129.7	133.2	132.9	131.0	127.0	--
<b>3b</b>	134.9 (4, 5)	57.2	135.2	130.0	132.9	132.6	130.7	127.3	--
<b>4</b>	152.4 (3), 143.1 (5)	52.0	134.7	129.7	133.1	132.8	130.9	127.0	--
<b>5a</b>	142.5 (5)	50.7	133.0	130.1	133.5	133.7	131.3	127.4	--
<b>5b</b>	153.3 (5)	55.3	132.9	130.4	133.2	133.5	131.0	127.6	--
<b>6</b>	161.4 (3), 89.3 (4), 144.3 (5)	50.0	137.6	128.7	132.8	131.6	130.7	126.0	30.4 (Me), 32.1 ( <u>C</u> -Me)
<b>7</b>	150.5 (3), 90.0 (4), 145.3 (5)	50.4	137.0	128.8	133.0	131.9	130.9	126.2	Ph-C:133.6 (1), 125.4 (2,6), 128.5 (3,5), 127.7 (4)
<b>8a</b>	164.5 (3), 143.0 (5)	50.2	137.9	129.8	131.0	130.3	130.6	128.1	--
<b>8b</b>	148.9 (3), 155.3 (5)	47.7	138.1	129.3	130.9	130.0	130.7	127.7	--
<b>9a</b>	155.5 (5)	46.4	136.4	129.8	131.2	130.7	130.9	128.0	--
<b>9b</b>	167.3 (5)	53.8	135.5	130.3	131.2	131.0	130.9	128.6	--
<b>10a</b>	155.9 (5)	49.0	135.4	128.3	133.2	132.5	131.0	125.7	49.5 (pyrr-2,5), 25.5 (pyrr-3,4)
<b>10b</b>	167.7 (5)	54.9	133.9	130.0	132.9	132.8	130.7	127.3	47.7 (pyrr-2,5), 25.4 (pyrr-3,4)
<b>11</b>	169.7 (5)	55.2	133.5	130.2	133.0	133.1	130.8	127.5	66.1 (morph-2,6), 46.8 (morph-3,5)
<b>12</b>	136.0 (2), 148.4 (4), 119.1 (5)	50.9	133.8	129.7	133.8	133.8	131.5	126.9	--
<b>13a</b>	162.9 <sup>b</sup> (3), 144.7 (5)	54.0	132.4	130.4	133.7	134.1	131.4	127.6	--
<b>13b</b>	149.9 (3) C-5 not found	54.7	133.0	130.3	133.3	133.6	131.0	131.4	--
<b>14</b>	154.7 (3), 87.7 (4), 156.7 (5)	47.8	140.6	129.3	132.4	130.7	130.3	126.7	30.0 (Me), 31.0 ( <u>C</u> -Me)

<sup>a</sup> Solvents as given in Table 1. <sup>b</sup> Broad signal.

Table 3.  $^{13}\text{C}$ ,  $^1\text{H}$ -Spin Coupling Constants (Hz) of Investigated Compounds<sup>a</sup>

No.	Azole-C	$^1J(\text{NCH}_2)$	Other Couplings
1	$^1J(\text{C3},\text{H3}) = 185.6$ ; $^2J(\text{C3},\text{H4}) = 5.8$ ; $^3J(\text{C3},\text{H5}) = 8.2$ ; $^1J(\text{C4},\text{H4}) = 177.1$ ; $^2J(\text{C4},\text{H3}) = 10.6$ ; $^2J(\text{C4},\text{H5}) = 8.5$	140.2	
2	$^1J(\text{C2},\text{H2}) = 206.6$ ; $^1J(\text{C4},\text{H4}) = 190.0$ ; $^2J(\text{C4},\text{H5}) = 10.4$ ; $^3J(\text{C4},\text{H2}) = 10.4$ ; $^1J(\text{C5},\text{H5}) = 188.9$ ; $^2J(\text{C5},\text{H4}) = 16.4$ ; $^3J(\text{C5},\text{H2}) = 3.3$	140.2	
3a	$^1J(\text{C4},\text{H4}) = 195.2$ ; $^2J(\text{C4},\text{H5}) = 10.8$ ; $^1J(\text{C5},\text{H5}) = 193.9$ ; $^2J(\text{C5},\text{H4}) = 15.8$ ; $^3J(\text{C5},\text{NCH}_2) = 2.7$	142.1	
3b	$^1J(\text{C4},\text{H4}) = 193.1$ ; $^2J(\text{C4},\text{H5}) = 12.9$	142.1	
4	$^1J(\text{C3},\text{H3}) = 208.2$ ; $^3J(\text{C3},\text{H5}) = 12.1$ ; $^1J(\text{C5},\text{H5}) = 209.7$ ; $^3J(\text{C5},\text{H3}) = 7.5$ ; $^3J(\text{C5},\text{NCH}_2) = 2.7$	141.4	
5a	$^1J(\text{C5},\text{H5}) = 215.9$ ; $^3J(\text{C5},\text{NCH}_2) = 2.4$	143.9	
5b	$^1J(\text{C5},\text{H5}) = 214.1$	143.9	
6		139.2	$^1J(\text{Me}) = 126.0$
7	$^1J(\text{C4},\text{H4}) = 174.1$ ; $^2J(\text{C3},\text{H4}) = 4.3$ ; $^2J(\text{C5},\text{H4}) = 6.7$	139.5	
8a	$^3J(\text{C3},\text{H5}) = 13.0$ ; $^1J(\text{C5},\text{H5}) = 208.6$ ; $^3J(\text{C5},\text{NCH}_2) = 3.0$	141.7	
8b	$^1J(\text{C3},\text{H3}) = 202.3$ ; $^3J(\text{C5},\text{H3}) = 8.4$ ; $^3J(\text{C5},\text{NCH}_2) = 2.3$	140.9	
9a	$^3J(\text{C5},\text{NCH}_2) = 2.0$	143.1	
9b		144.6	
10a		142.0	
10b		142.9	
11		143.2	
12	$^1J(\text{C2},\text{H2}) = 214.7$ ; $^3J(\text{C2},\text{H5}) = 8.2$ ; $^3J(\text{C2},\text{NCH}_2) = 3.7$ ; $^1J(\text{C5},\text{H5}) = 200.0$ ; $^3J(\text{C5},\text{NCH}_2) = 3.2$	142.2	
13a	$^1J(\text{C5},\text{H5}) = 216.7$ ; $^3J(\text{C5},\text{NCH}_2) = 3.2$	143.6	
13b	$^1J(\text{C3},\text{H3}) = 215.5$	145.3	
14	$^1J(\text{C4},\text{H4}) = 173.1$	137.0	$^1J(\text{Me}) = 126.5$

<sup>a</sup> Solvents as given in Table 1.

#### 4 Experimental

Melting points were determined on a Reichert-Kofler hot-stage microscope and are uncorrected. Mass spectra were obtained either on a Shimadzu QP5000 or on a Hewlett Packard 5890A/5970B-MSD instrument (both EI, 70 eV). The NMR spectra were recorded on a Varian

Unity*Plus* spectrometer (299.95 MHz for  $^1\text{H}$ , 75.43 MHz for  $^{13}\text{C}$ ) at 28°C. The center of the solvent signal was used as an internal standard which was related to TMS with  $\delta$  7.26 ppm ( $^1\text{H}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ),  $\delta$  2.49 ppm ( $^1\text{H}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ),  $\delta$  77.0 ppm ( $^{13}\text{C}$ ,  $\text{CDCl}_3$ ) and  $\delta$  39.5 ppm ( $^{13}\text{C}$ ,  $\text{DMSO-d}_6$ ). Digital resolution were 0.27 Hz/data point for  $^1\text{H}$ -NMR spectra, 0.5 Hz/data point for the  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra ( $^1\text{H}$  broad-band decoupled) and 0.33 Hz/data point for the  $^1\text{H}$ -coupled  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra. Unambiguous assignment of all  $^1\text{H}$  and  $^{13}\text{C}$  resonances was achieved by combined application of standard NMR techniques such as NOE-difference spectroscopy, attached proton test (APT), fully  $^1\text{H}$ -coupled  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra (gated decoupling), TOCSY, HMQC and long-range INEPT spectra with selective excitation [13]. Elemental analyses were performed by 'Mikroanalytisches Laboratorium', Institute of Physical Chemistry, University of Vienna. Column chromatographic separations were performed on Merck Kieselgel 60 (70-230 mesh). As the described syntheses were devoted to obtain some material for the biological testings no attempts were made to optimize the yields.

### **N-(3,4-Dichlorobenzyl)azoles, General Procedure**

To a solution of sodium ethylate prepared from sodium (345 mg, 15 mmol) in dry ethanol (23 mL) was added the azole (15 mmol) and the mixture was stirred for 30 min. Then 3,4-dichlorobenzyl chloride (2.932 g, 15 mmol) was added and the mixture was heated to reflux for 12–36 h. After filtration of the sodium chloride formed during the reaction the solvent was removed under reduced pressure and the residue was purified as given below.

#### **1-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-pyrazole (1)**

The crude product was purified by column chromatography (silica gel, light petroleum – ethyl acetate 3:2) to afford 1.70 g (50%) of a yellowish

oil which slowly solidified on standing to afford crystals of mp 31-32 °C. MS (m/z, %): 226/228/230 ( $M^+$ , 47/29/5), 225/227/229 (100/72/10), 159 (81). Anal. Calcd. for  $C_{10}H_8Cl_2N_2$  (227.09): C, 52.89; H, 3.55; N, 12.34. Found: C, 53.00; H, 3.77; N, 12.28.

### ***1-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-imidazole (2)***

The crude product was purified by column chromatography (silica gel, ethyl acetate – methanol 9:1) to afford 1.60 g (47%) of colorless crystals, mp 57-59 °C (lit. [14] mp: 50-51 °C). MS (m/z, %): 226/228/230 ( $M^+$ , 64/41/7), 159 (100).

### ***1-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-1,2,3-triazole (3a) and 2-(3,4-Dichlorobenzyl)-2H-1,2,3-triazole (3b)***

The crude reaction product was subjected to column chromatography (silica gel, light petroleum – ethyl acetate 7:3) to give 718 mg (21%) of **3b** (faster eluted component) and 1.54 g (45%) of **3a** (slower eluted component).

**3a**: mp 86-87 °C (lit. [15] mp: 85-87 °C); MS (m/z, %): 227/229/231 ( $M^+$ , 13/8/1), 159 (100). Anal. Calcd. for  $C_9H_7Cl_2N_3$  (228.08): C, 47.40; H, 3.09; N, 18.42. Found: C, 47.61; H, 2.90; N, 18.42.

**3b**: mp 60-62 °C; MS (m/z, %): 227/229/231 ( $M^+$ , 53/34/5), 159 (100). Anal. Calcd. for  $C_9H_7Cl_2N_3$  (228.08): C, 47.40; H, 3.09; N, 18.42. Found: C, 47.65; H, 3.00; N, 18.44.

### ***1-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-1,2,4-triazole (4)***

The raw product was purified by Kugelrohr-distillation (250°C) followed by recrystallization from light petroleum – diisopropyl ether 10:1 to give 1.16 g (34%) of colorless crystals of mp 69-71 °C [16]. MS (m/z, %): 227/229/231 ( $M^+$ , 48/32/5), 159 (100). Anal. Calcd. for  $C_9H_7Cl_2N_3$  (228.08): C, 47.40; H, 3.09; N, 18.42. Found: C, 47.69; H, 3.10; N, 18.44.

***1-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-tetrazole (5a) and 2-(3,4-Dichlorobenzyl)-2H-tetrazole (5b)***

The crude reaction product was subjected to column chromatography (silica gel, light petroleum – ethyl acetate 7:3) to give **4b** as the faster eluted component. Recrystallization from light petroleum – diisopropyl ether 9:1 gave 1.51 g (44%) of **4b** as colorless crystals. The more retarded component **4a** was eluted from the column with pure ethyl acetate and was then recrystallized from diisopropyl ether – ethyl acetate 7:3 to afford 1.55 g (45%) of colorless crystals.

**4a**: mp 112-113 °C; MS; (m/z, %): 228/230/232 ( $M^+$ , 33/21/), 159 (100). Anal. Calcd. for  $C_8H_6Cl_2N_4$  (229.07): C, 41.95; H, 2.64; N, 24.46. Found: C, 42.18; H, 2.53; N, 24.33.

**4b**: mp 50-52 °C; MS (m/z, %): 228/230/232 ( $M^+$ , 320/13/2), 159 (100). Anal. Calcd. for  $C_8H_6Cl_2N_4$  (229.07): C, 41.95; H, 2.64; N, 24.46. Found: C, 42.25; H, 2.78; N, 24.51.

***3-tert-Butyl-1-(3,4-dichlorobenzyl)-1H-pyrazol-5-amine (6) and 3-tert-Butyl-N-(3,4-dichlorobenzyl)-1H-pyrazol-5-amine (14)***

The reaction mixture was poured onto an excess of water and was then exhaustively extracted with dichloromethane. The red, viscous oil remaining after evaporation of the combined dichloromethane phases was subjected to column chromatography (silica gel, ethyl acetate). Besides predominating mixed fractions also small amounts of **6** (134 mg, 3%) (faster eluted component) and **14** (358 mg, 8%) could be isolated.

**6**: red-brown oil which solidified to an amorphous mass with time; MS (m/z, %): 297/299/301 ( $M^+$ , 31/21/3), 159 (82). Anal. Calcd. for  $C_{14}H_{17}Cl_2N_3$  (298.21): C, 56.39; H, 5.75; N, 14.09. Found: C, 56.68; H, 5.87; N, 14.08.

**14**: red-brown oil which solidified to an amorphous mass with time; MS (m/z, %): 297/299/301 ( $M^+$ , 100/64/11), 159 (100). Anal. Calcd. for



C<sub>14</sub>H<sub>17</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (298.21): C, 56.39; H, 5.75; N, 14.09. Found: C, 56.62; H, 5.61; N, 13.94.

***1-(3,4-Dichlorobenzyl)-3-phenyl-1H-pyrazol-5-amine (7)***

Column chromatography (silica gel, light petroleum – ethyl acetate 3:2) afforded – beneath large amounts of mixed fractions – also 477 mg (10%) of pure **7** as a brownish oil which solidified on long standing to give crystals of mp 117-119 °C. MS (m/z, %): 317/319/321 (M<sup>+</sup>, 68/40/7), 130 (100). Anal. Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub> (318.21): C, 60.39; H, 4.12; N, 13.21. Found: C, 60.28; H, 3.95; N, 13.23. HRMS: Calcd. for C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>: 317.0487. Found: 317.0481 ± 0.0032.

***1-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-1,2,4-triazol-3-amine (8a) and 1-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-1,2,4-triazol-5-amine (8b)***

The crude product (**8a:8b** ~ 1:1 according to <sup>1</sup>H-NMR) was subjected to column chromatography (silica gel, dichloromethane – methanol – triethylamin 40:2.1). However, a complete separation of the isomers was not possible. The middle fractions were evaporated and recrystallized from toluene to afford **8a/8b** (800 mg, 22%) as colorless crystals of mp 124-127 °C. MS of 1:1 mixture (m/z, %): 242/244/246 (M<sup>+</sup>, 25/16/2), 159 (100). HRMS: Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>: 242.0126. Found: 242.0124 ± 0.0024.

***1-(3,4-Dichlorobenzyl)-1H-tetrazol-5-amine (9a) and 2-(3,4-Dichlorobenzyl)-2H-tetrazol-5-amine (9b)***

The crude product was washed with hot water and – after drying – with cold light petroleum to afford a mixture of **9a** and **9b** (2.125 g, 58%, pure according <sup>1</sup>H-NMR, **9a:9b** ~ 1:2). Column chromatography (silica gel, light petroleum – 2-propanol 17:3) gave – besides far predominating amounts of mixed fractions – also some pure **9b** as the faster eluted component (109 mg, 3%).

**9b**: mp 142-144 °C; MS (m/z, %): 243 ( $M^+$ , 5), 159 (100). HRMS: Calcd. for  $C_8H_7Cl_2N_5$ : 243.0079. Found:  $243.0072 \pm 0.0024$ .

***1-(3,4-Dichlorobenzyl)-5-pyrrolidin-1-yl-1H-tetrazole (10a) and 2-(3,4-Dichlorobenzyl)-5-pyrrolidin-1-yl-2H-tetrazole (10b)***

The reaction mixture was poured onto water and was then exhaustively extracted with ether. The combined ether extracts were dried ( $Na_2SO_4$ ) and evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (silica gel, light petroleum – ethyl acetate 7:3) to give **10b** as the faster eluted component. Recrystallization from light petroleum – diisopropyl ether 4:1 gave 2.10 g (47%) of **10b** as colorless crystals. The more retarded component **10a** was then eluted from the column with pure ethyl acetate and recrystallized from 1-propanol to afford 581 mg (13%) of colorless crystals.

**10a**: mp 138 °C; MS (m/z, %): 297/299/301 ( $M^+$ , 27/17/3), 55 (100). Anal. Calcd. for  $C_{12}H_{13}Cl_2N_5$  (298.17): C, 48.34; H, 4.39; N, 23.49. Found: C, 48.64; H, 4.35; N, 23.32.

**10b**: mp 122 °C; MS (m/z, %): 297/299/301 ( $M^+$ , 18/11/2), 55 (100). Anal. Calcd. for  $C_{12}H_{13}Cl_2N_5$  (298.17): C, 48.34; H, 4.39; N, 23.49. Found: C, 48.44; H, 4.46; N, 23.33.

***4-[2-(3,4-Dichlorobenzyl)-2H-tetrazol-5-yl]morpholine (11)***

The reaction mixture was poured onto water and was then exhaustively extracted with ether. The combined ether extracts were dried ( $Na_2SO_4$ ) and evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (silica gel, light petroleum – ethyl acetate 4:1) to give 3.02 g (64%) of **11** as colorless crystals, mp 95 °C. MS (m/z, %): 313 ( $M^+$ , 2), 85 (100). Anal. Calcd. for  $C_{12}H_{13}Cl_2N_5O$  (314.17): C, 45.88; H, 4.17; N, 22.29. Found: C, 46.08; H, 4.02; N, 22.33.

### **1-(3,4-Dichlorobenzyl)-4-nitro-1H-imidazole (12)**

The reaction mixture was refluxed for 3 days, poured onto water and was then exhaustively extracted with ethyl acetate. The combined ether extracts were dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) and evaporated under reduced pressure. The residue was subjected to column chromatography (silica gel, light petroleum – 1,4-dioxane 1:1) The crude product was recrystallized from diisopropyl ether – ethyl acetate 9:1 to give 2.24 g (55%) of **12** as colorless crystals, mp 130 °C. MS (m/z, %): 271/273/275 (M<sup>+</sup>, 36/23/3), 159 (100). Anal. Calcd. for C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub> (272.09): C, 44.14; H, 2.59; N, 15.44. Found: C, 44.05; H, 2.44; N, 15.28.

### **1-(3,4-Dichlorobenzyl)-3-nitro-1H-1,2,4-triazole (13a)**

The residue was subjected to column chromatography (silica gel, light petroleum – acetone 4:1) to afford 1.43 g (35%) of colorless crystals, mp 108-111 °C. MS (m/z, %): 272/274/276 (M<sup>+</sup>, 29/18/3), 159 (100). Anal. Calcd. for C<sub>9</sub>H<sub>6</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> (273.08): C, 39.59; H, 2.21; N, 20.52. Found: C, 39.84; H, 2.07; N, 20.52.

From the mixed fractions the NMR spectroscopic data of the minor reaction product, i.e. the isomeric 1-(3,4-dichlorobenzyl)-5-nitro-1H-1,2,4-triazole (**13b**) could be derived and assigned unambiguously (Tables 1-3).

### **3-tert-Butyl-N-(3,4-dichlorobenzyl)-1H-pyrazol-5-amine (14)**

5      See preparation of compound **6**.

## **6      References**

- [1] Walker J M, Bowen, W D, Walker F O, Matsumoto R R, de Costa B, Rice K C.  
Sigma Receptors: Biology and Function.  
Pharmacol. Rev. 1990;42:355-402.
- [2] Itzhak Y, editor.  
Sigma Receptors.  
In: Neuroscience Perspectives.  
London:Academic Press, 1994:1-233.

- [3] Bowen W D.  
Sigma receptors: recent advances and new clinical potentials.  
Pharm. Acta Helv. 2000;74:211-8.
- [4] Maurice T, Phan V-L, Urani A, Kamei H, Noda Y, Nabeshima T.  
Neuroactive neurosteroids as endogenous effectors for the sigma1 ( $\sigma_1$ )  
receptor: Pharmacological evidence and therapeutic opportunities.  
Jpn. J. Pharmacol. 1999;81:125-55.
- [5] Maurice T, Lockhart B P.  
Neuroprotective and anti-amnesic potentials of sigma ( $\sigma$ ) receptor  
ligands.  
Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiat. 1997; 21:69-102.
- [6] Maurice T, Urani A, Phan V-L, Romieu P.  
The interaction between neuroactive steroids and the  $\sigma_1$  receptor  
function: behavioral consequences and therapeutic opportunities.  
Brain Res. Rev. 2001;37:116-32.
- [7] de Costa B R, Radesca L, Di Paolo L, Bowen W D.  
Synthesis, Characterization, and Biological Evaluation of a Novel  
Class of *N*-(Arylethyl)-*N*-alkyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethylamines: Structural  
Requirements and Binding Affinity at the  $\sigma$  Receptor  
J. Med. Chem. 1992;35:38-47.
- [8] Bowen W D, Hauer K, Holzer W, Jäger C, Laggner C, Langer T.  
Manuscript in preparation.
- [9] Holzer W.  
NOE difference spectroscopy as a versatile tool for spectral and  
structural assignment in various N-1 substituted pyrazoles.  
Tetrahedron 1991;47:1393-8.
- [10] Holzer W.  
On the application of NOE difference spectroscopy for spectral and  
structural assignments with substituted 1,2,3-triazoles.  
Tetrahedron 1991;47:9783-92.
- [11] Holzer W.  
Spectral and structural assignments with various N-substituted 1,2,4-  
triazoles: NOE difference spectroscopy as a powerful tool.  
Tetrahedron 1991;47:5471-80.
- [12] Holzer W, Jäger C.  
On the discrimination of tetrazole regioisomers by NOE difference  
spectroscopy.  
Monatsh. Chem. 1992;123:1027-36.
- [13] Bax A.  
Structure Determination and Spectral Assignment by Pulsed  
Polarization Transfer via Long-Range  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  Couplings.  
J. Magn. Reson. 1984;57:314-8.
- [14] Baggeley K H, Heald M, Hindley R M, Morgan B, Tee J L, Green J.  
Hypolipidemic imidazoles.  
J. Med. Chem. 1975;18:833-6.

- [15] Miller A D  
Triazoles.  
Ger. Offen. 1977;DE 2648826 (Chem. Abstr. 1977;87:102338).
- [16] Patil S G, Nicholls P H, Chamberlain K, Briggs G G, Bromilow, R H.  
Degradation rates in soil of 1-benzyltriazoles and two triazole  
fungicides.  
Pestic. Sci. 1988;22:333-42.

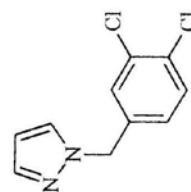
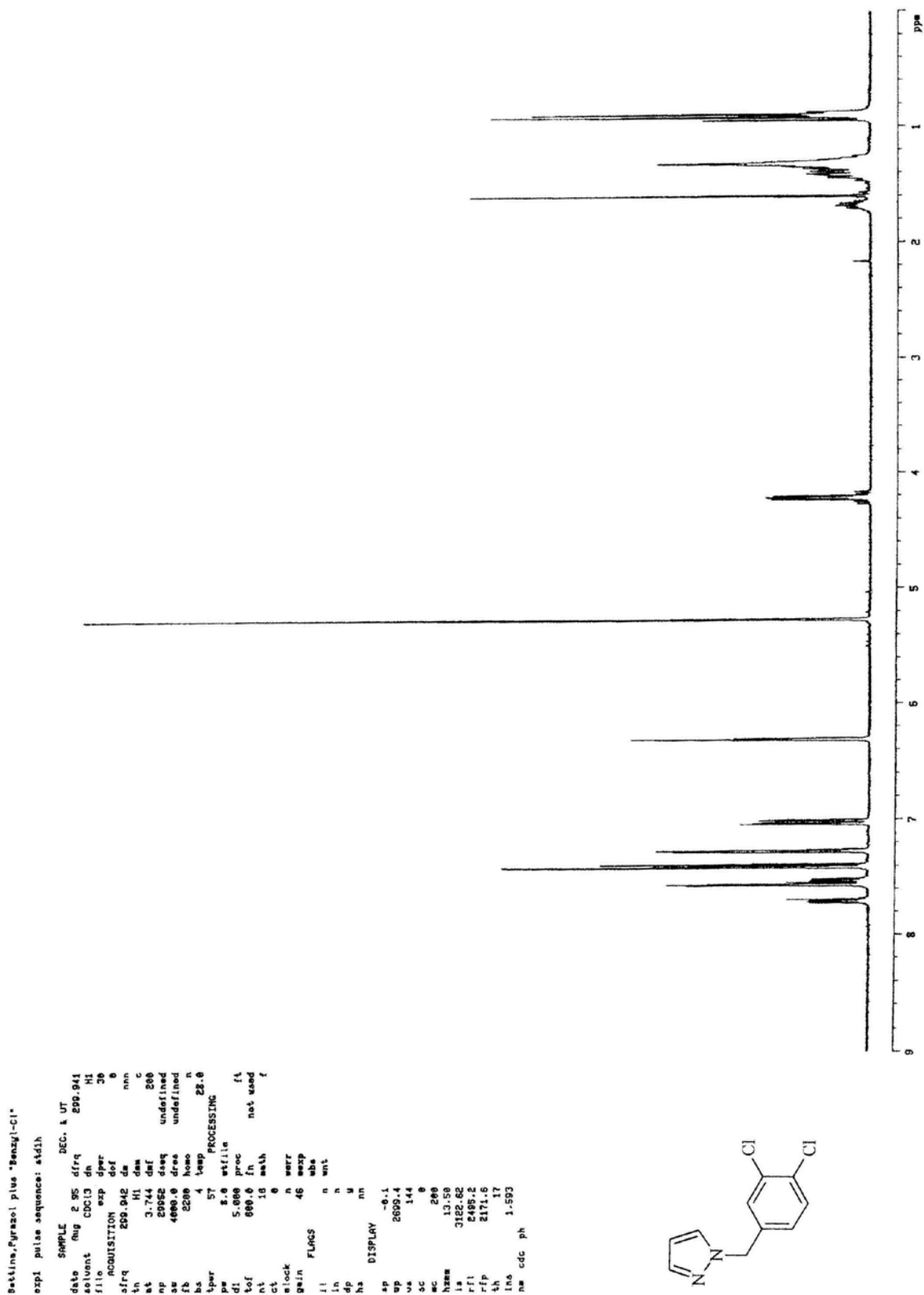
## 4 ANHANG

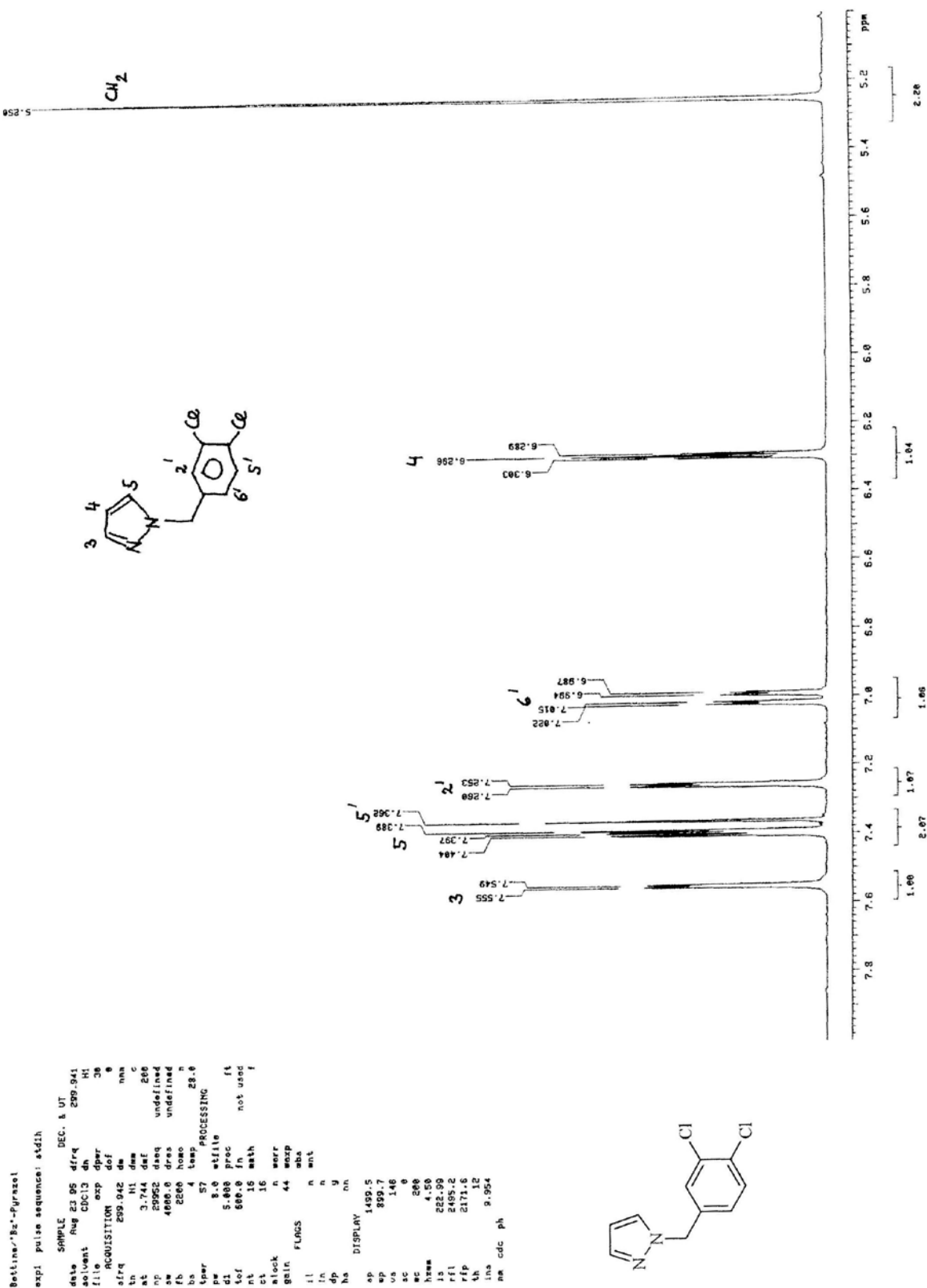
### Einteilung der Spektren

#### 4.1.1 <sup>1</sup>H und <sup>13</sup>C Spektren

1-(3,4-Dichlorbenzyl)-1H-pyrazol [1]	Tafel	1-13
1-(3,4-Dichlorbenzyl)-1H-imidazol [2]	Tafel	14-23
1-(3,4-Dichlorbenzyl)-1H-1,2,3-triazol [3a]	Tafel	24-30
2-(3,4-Dichlorbenzyl)-2H-1,2,3-triazol [3b]	Tafel	31-35
1-(3,4-Dichlorbenzyl)-1H-1,2,4 -triazol [4]	Tafel	36-49
1-(3,4-Dichlorbenzyl)-1H-tetrazol [5a]	Tafel	50-54
2-(3,4-Dichlorbenzyl)-2H-tetrazol [5b]	Tafel	55-62
1-(3,4-Dichlorbenzyl)-5-pyrrolidin-1-yl-1H-tetrazol [10a]	Tafel	63-73
2-(3,4-Dichlorbenzyl)-5-pyrrolidin-1-yl-2H-tetrazol [10b]	Tafel	74-83
4-[2-(3,4-Dichlorbenzyl)-2H-tetrazol-5-yl]morpholin [11]	Tafel	84-94
1-(3,4-Dichlorbenzyl)-4-nitro-1H-imidazol [12]	Tafel	95-105

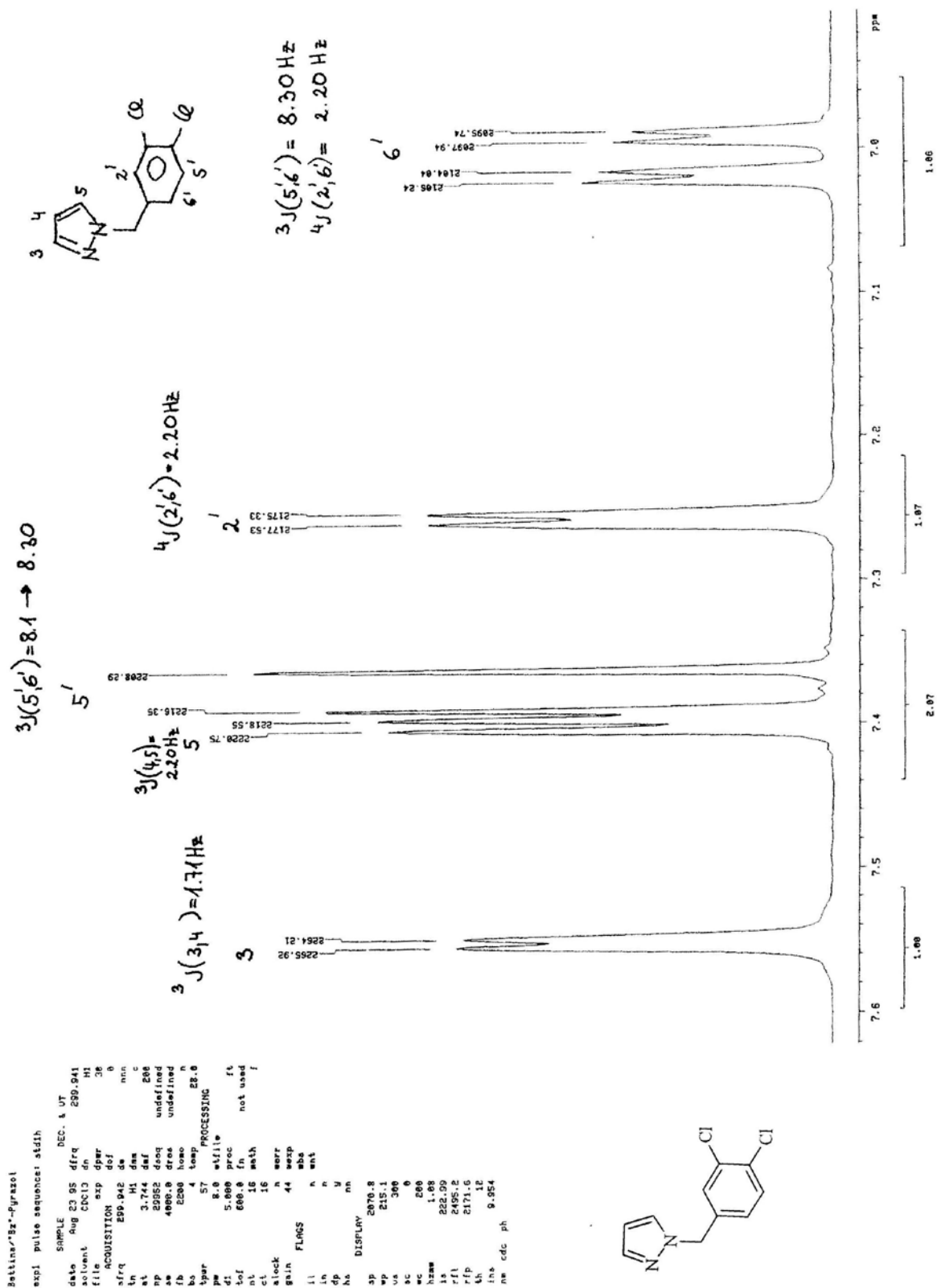
# TAFEL 1





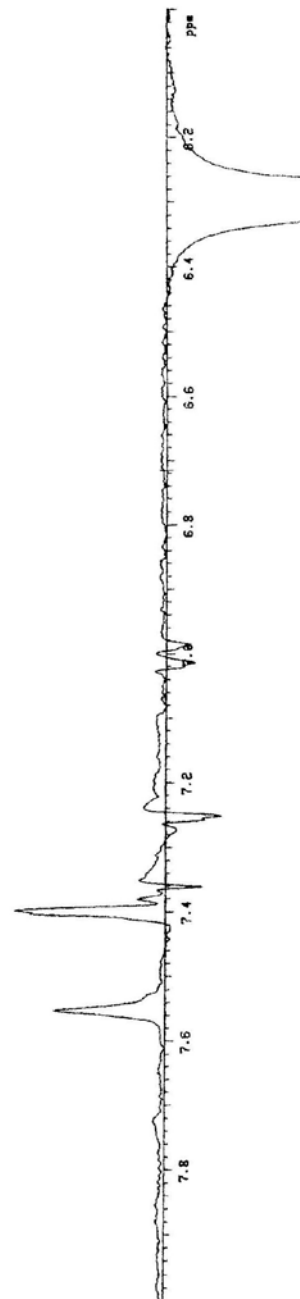
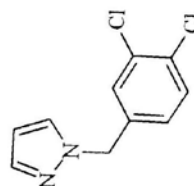
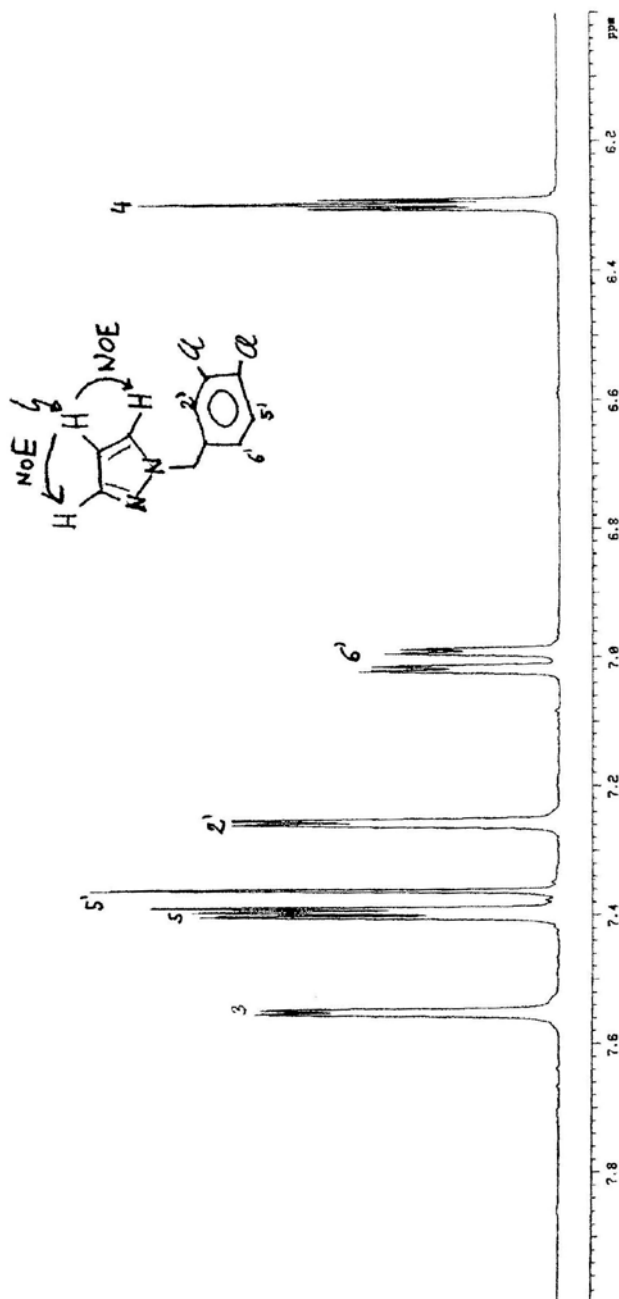


TAFEL 3

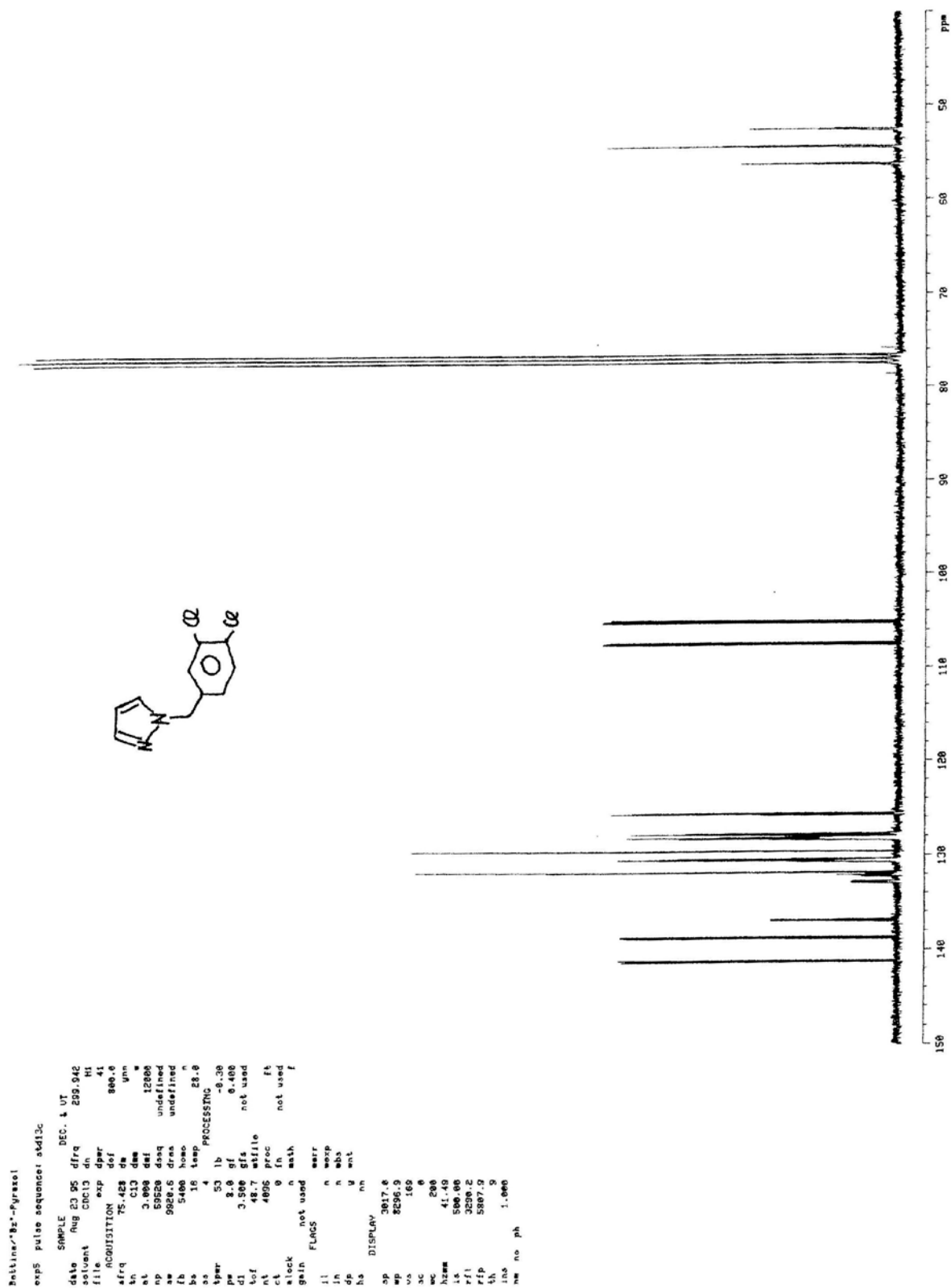


exp2 pulses sequences: nooph

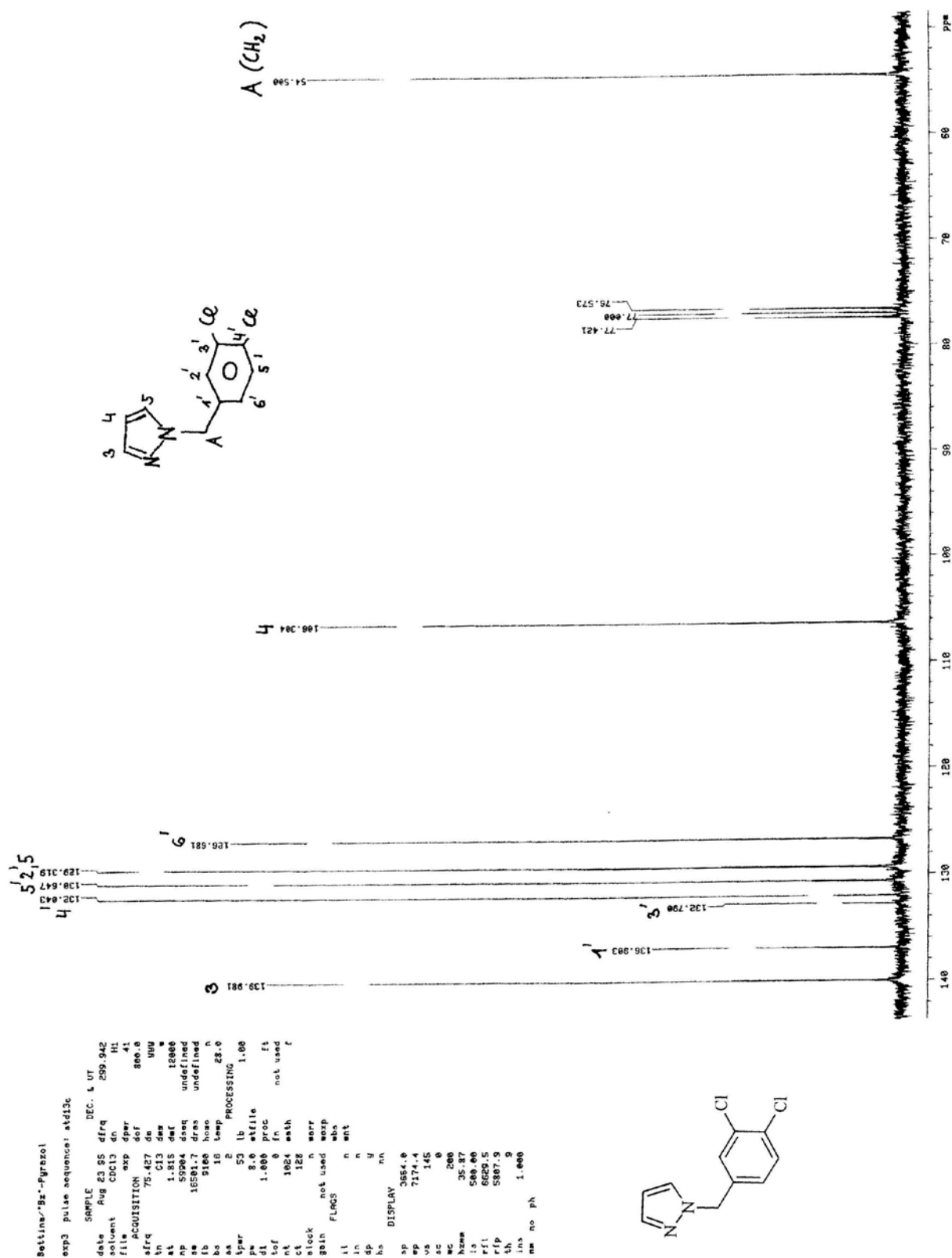
SAMPLE	data	Aug	23	95	dh	DEC. & UT	
account	CC013	dof				HI	
profile	CC013	dof				nuna	
ACQUISITION	exp	das				286	
refr	EXP.942	daf				286	
HI oper	3.744	temp				28.1	
exp	EXP952	lb				1.06	
4800.6	lb					not used	
2E06	in					f	
4	ath						
3							
16.3	err						
57	exp						
5.000	das						
0.004	wt						
600.0	wt						
128	ap					DISPLAY	
32	ap					1769.5	
128	ap					550.5	
n	u					9469	
40	ac					3.00	
multi	h					286	
W	hase					242.00	
0.050	ia					2405.2	
relax	o					2171.6	
control	rip					12	
2392.2	th					9.954	
FLAGS							
ill	n	has				cdc	ph
nn	n	ai					
dp	nn						



TAFEL 5



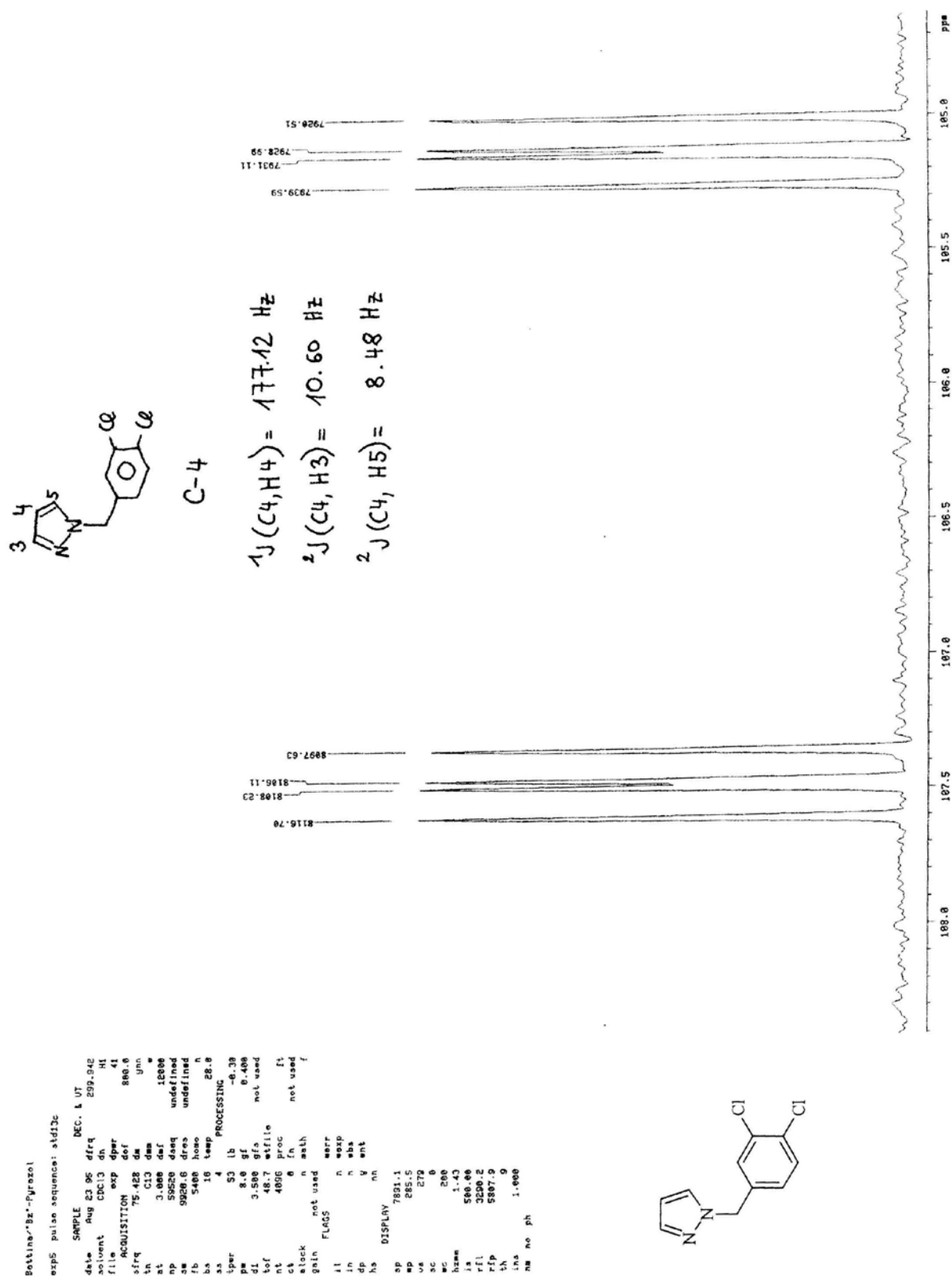
TAFEL 6

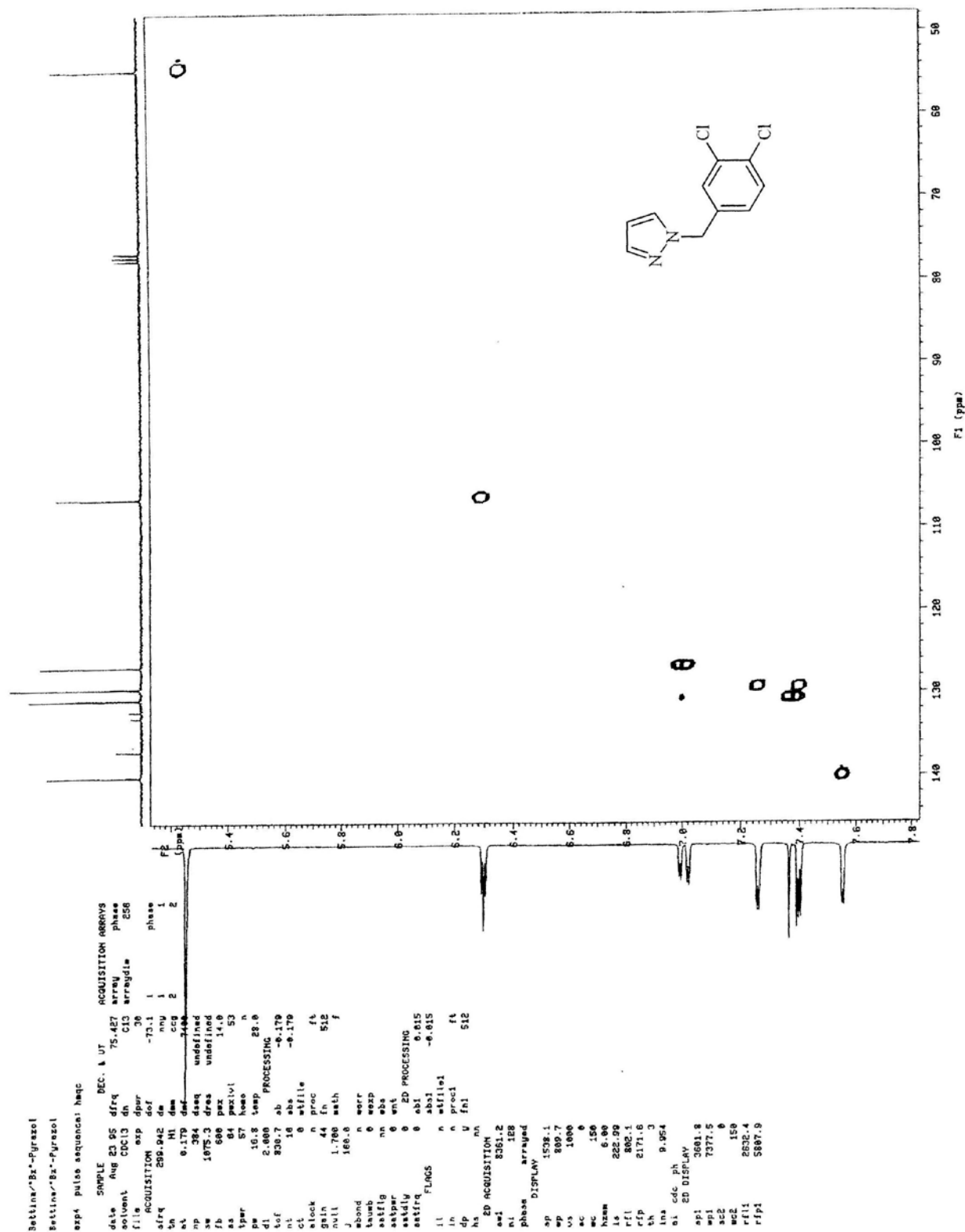




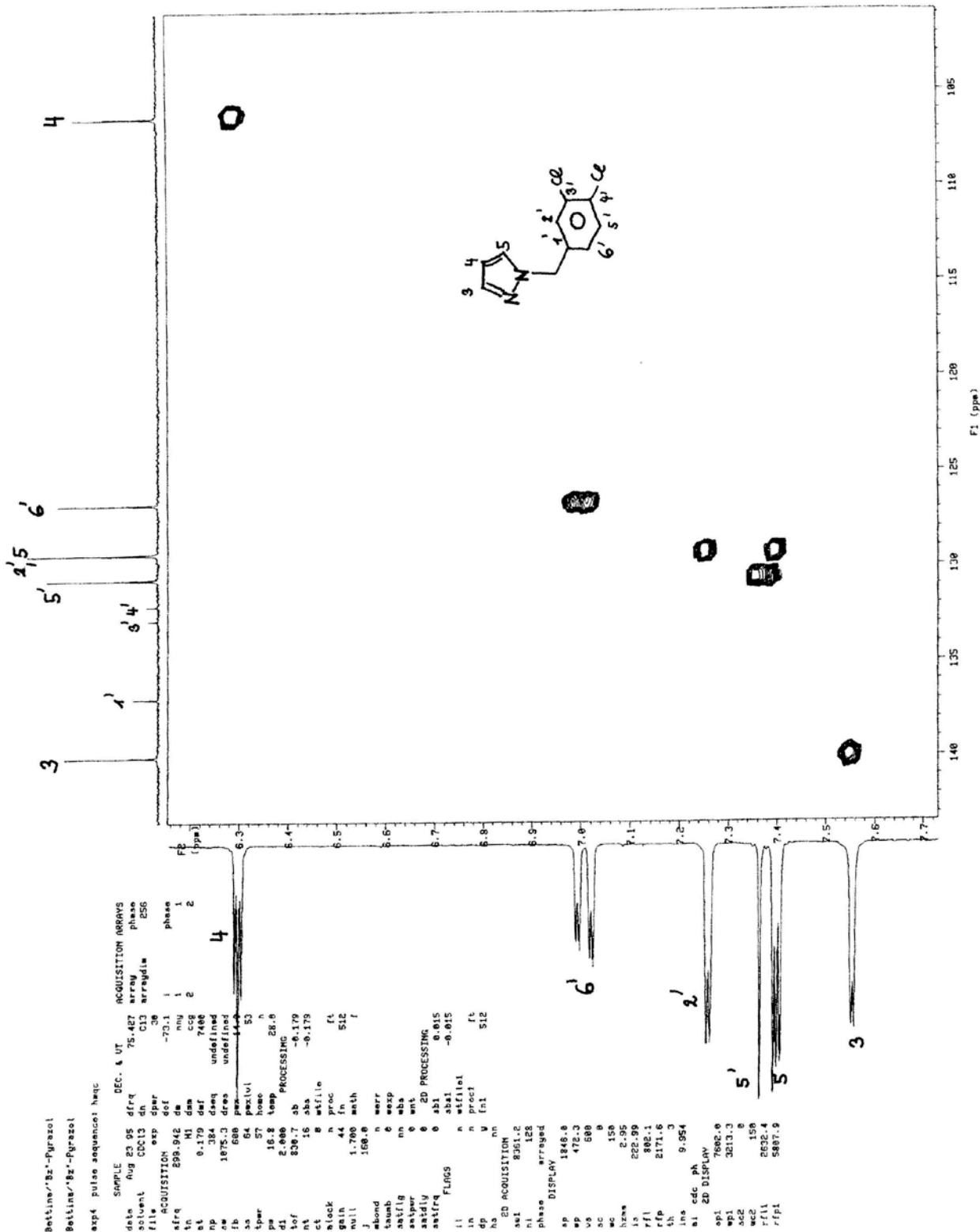


TAFEL 9

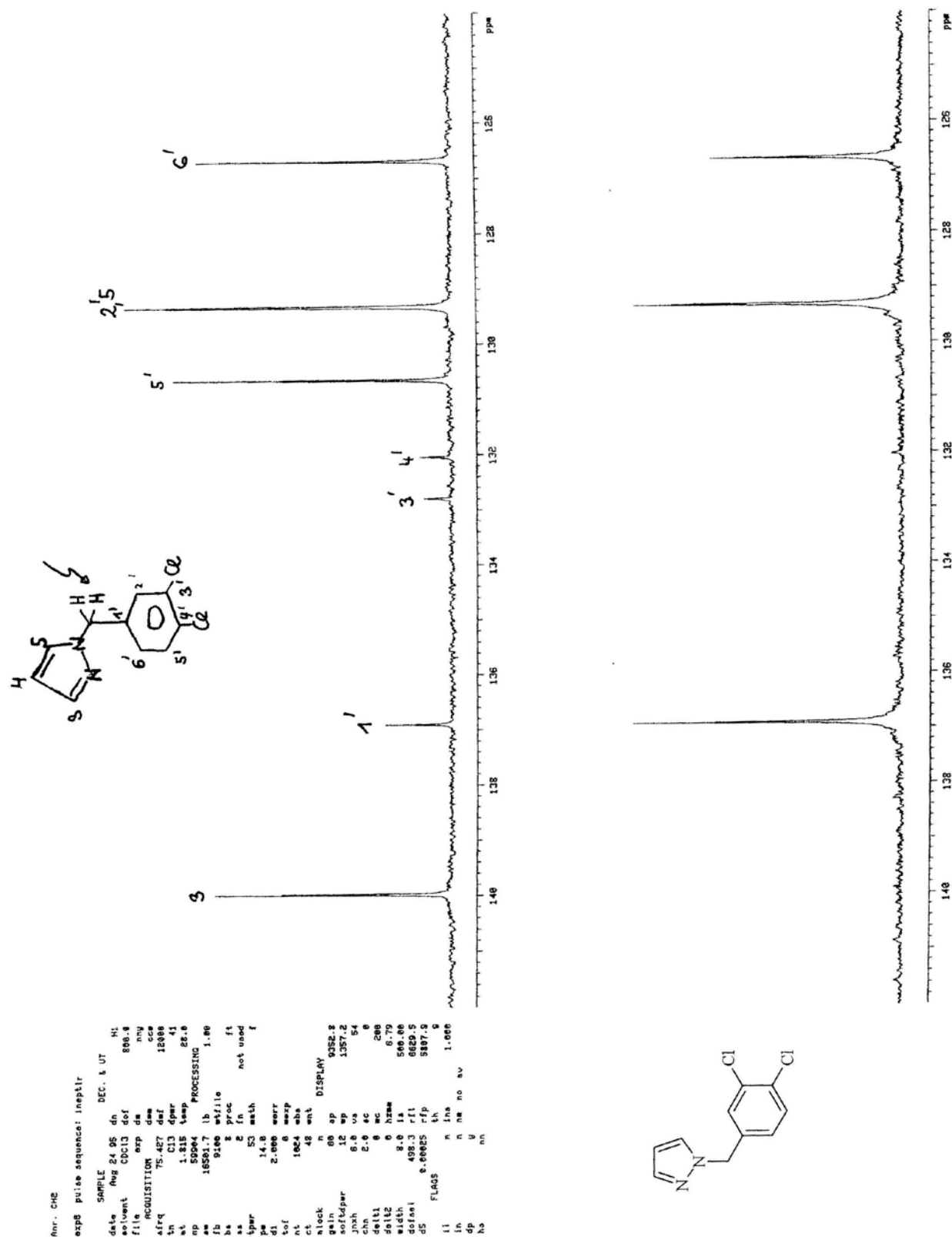


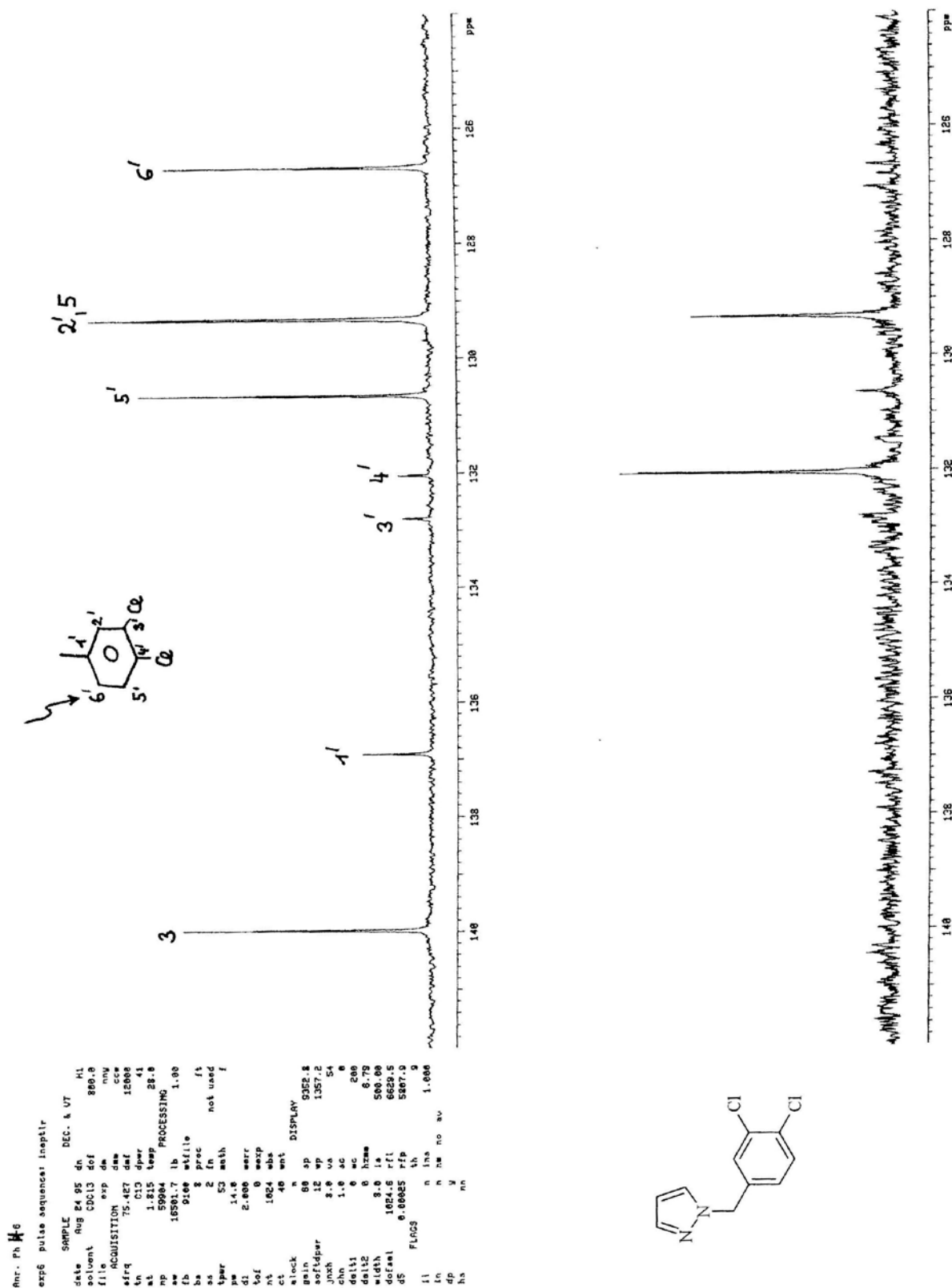




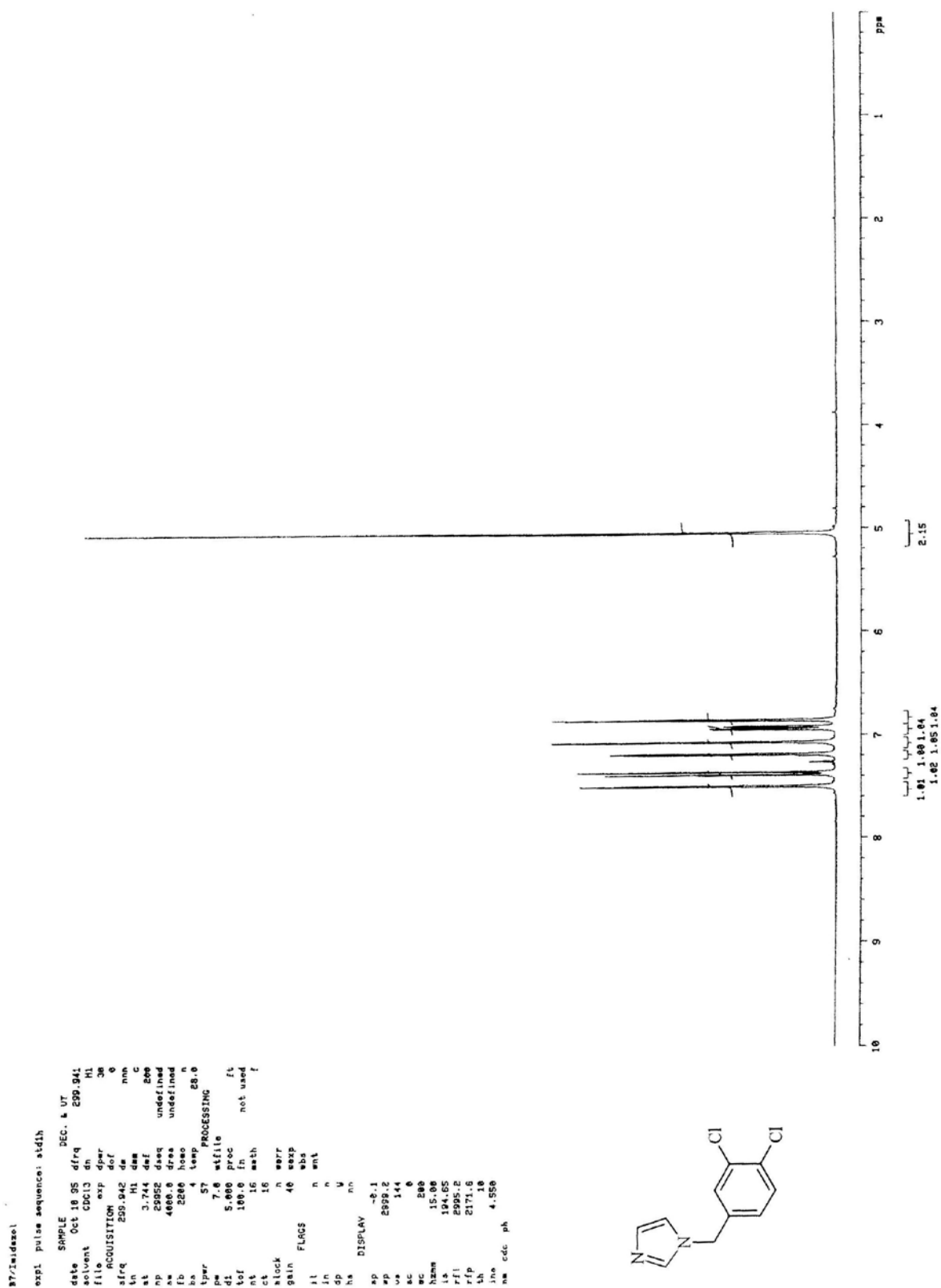


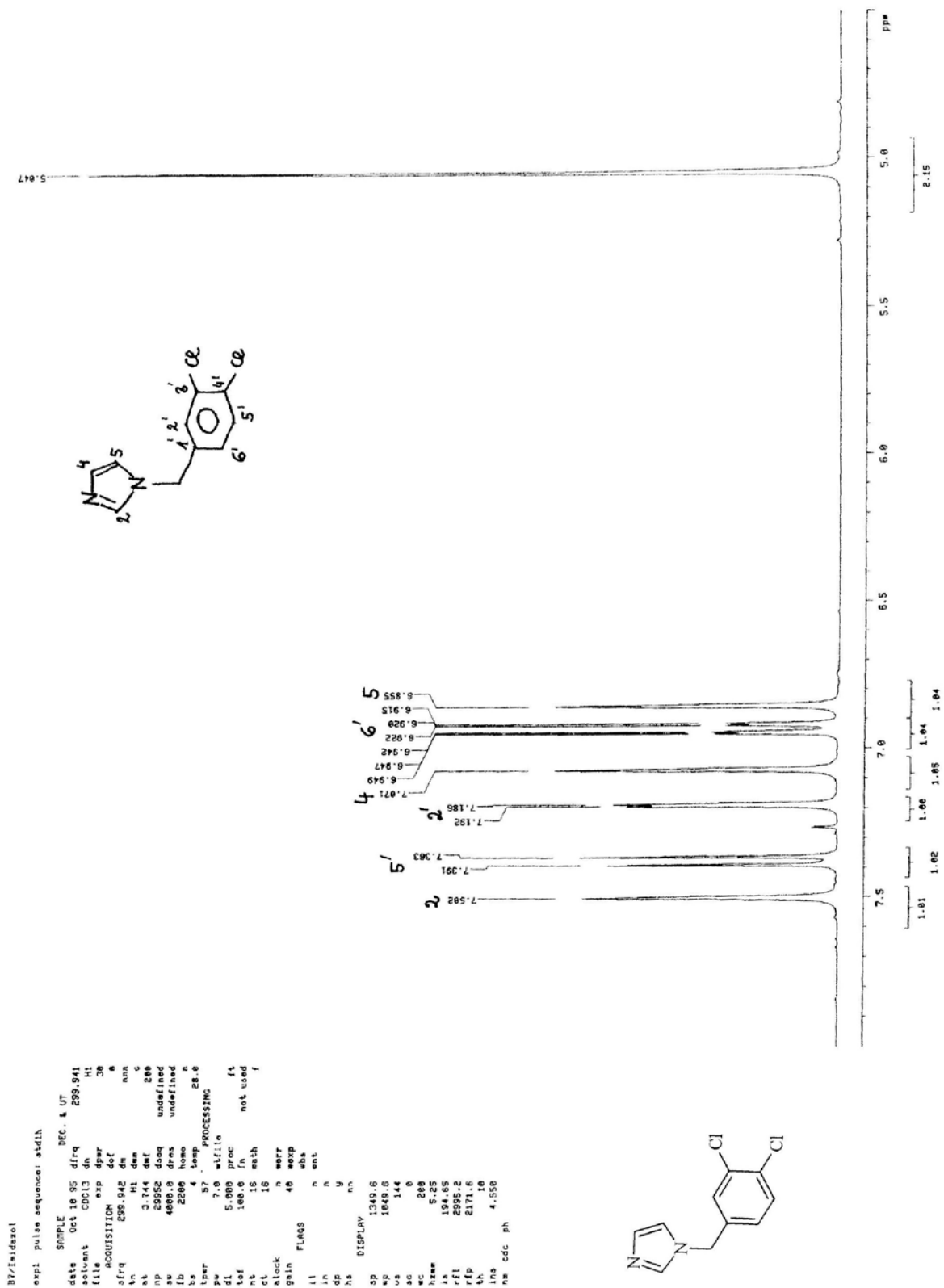
TAFEL 12

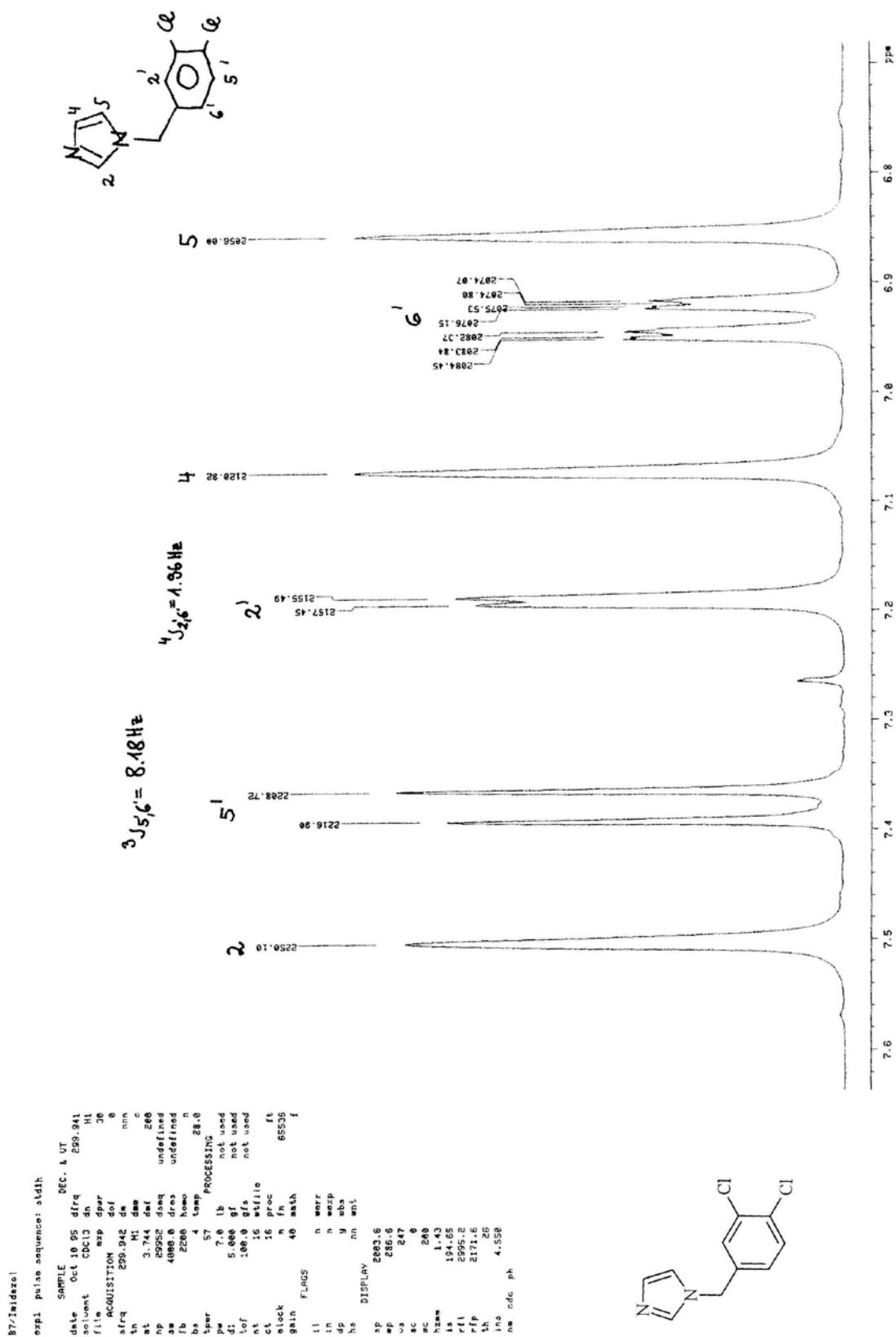




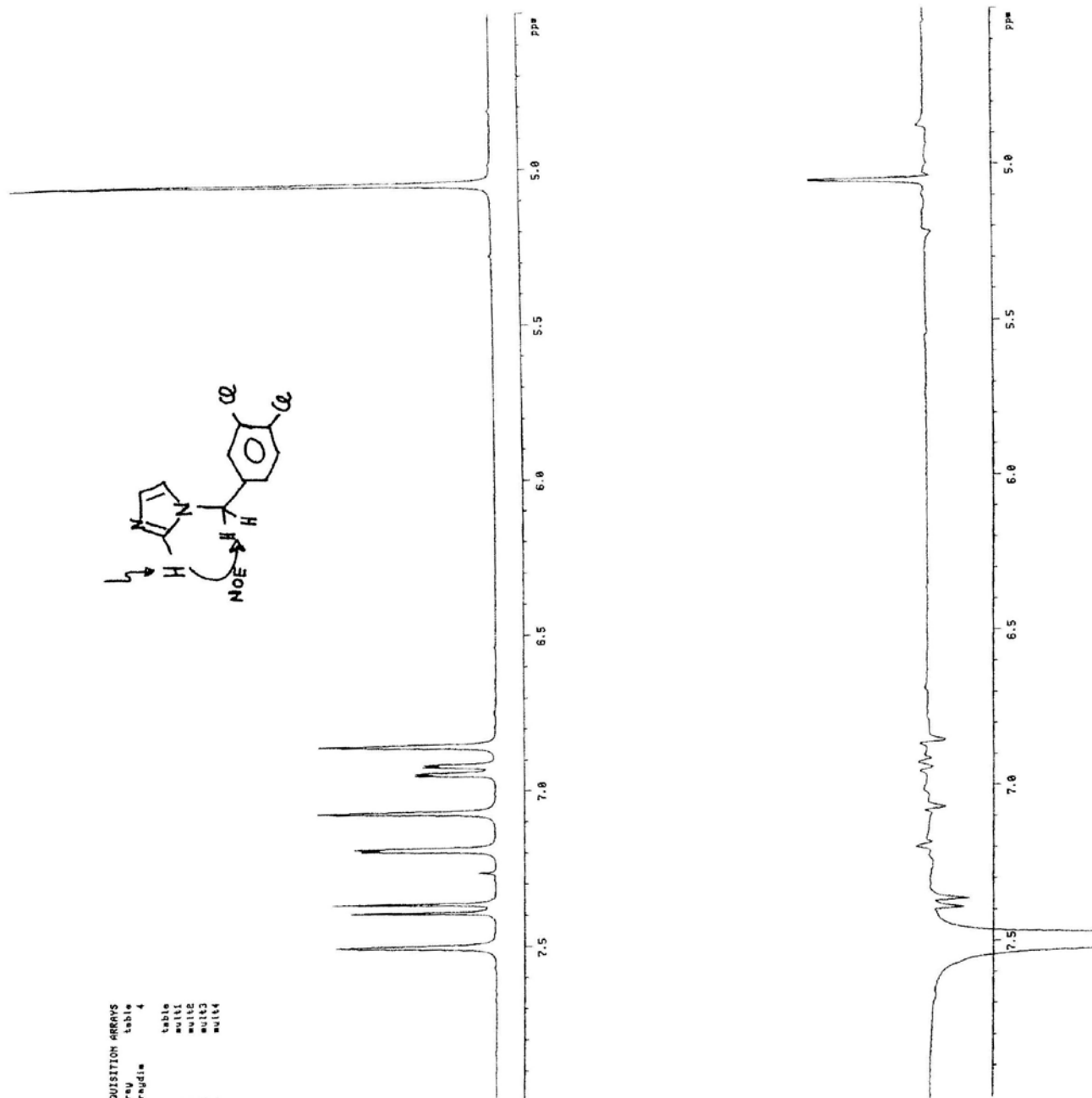
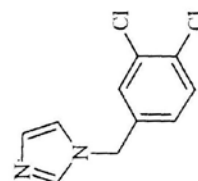
# TAFEL 14

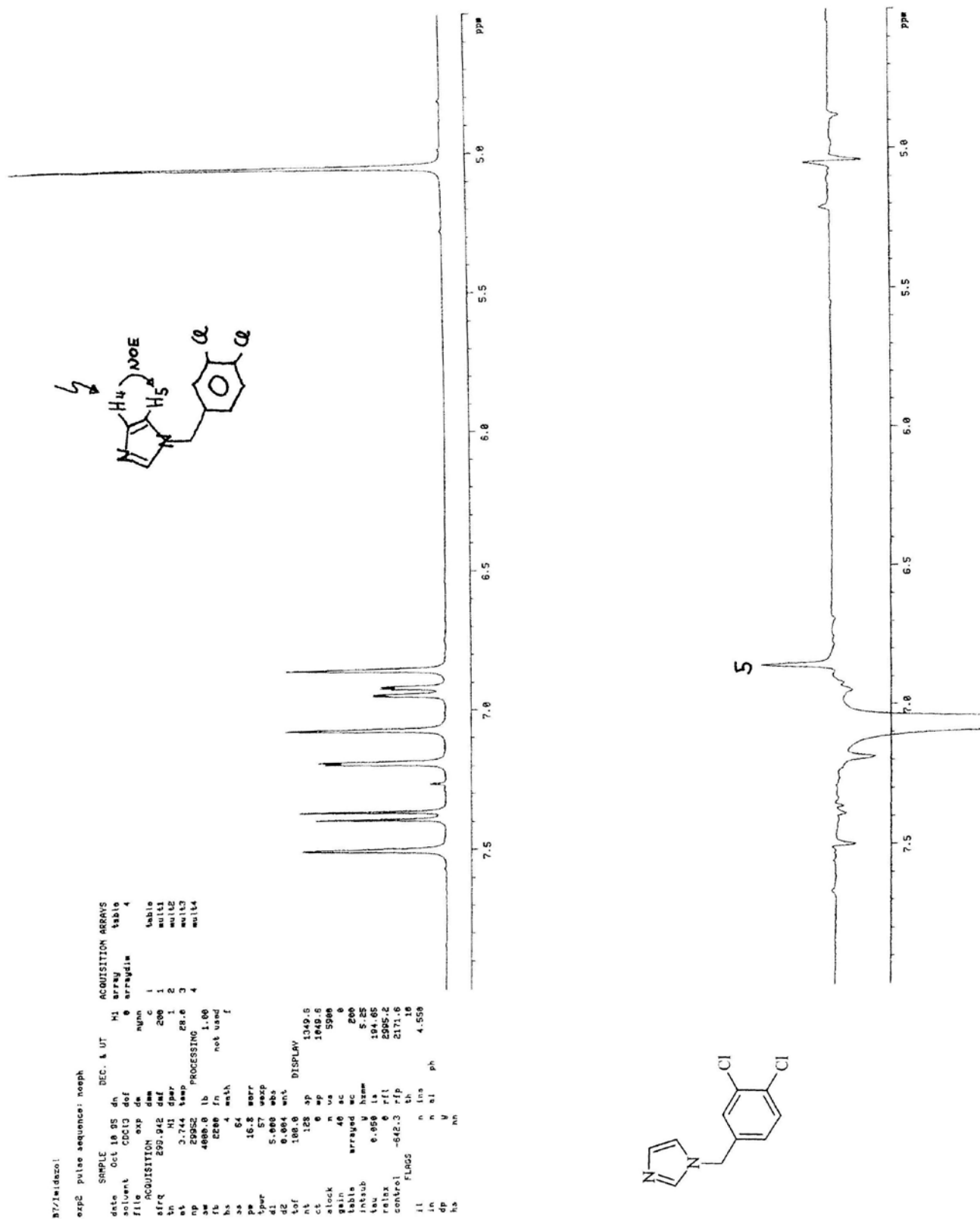






exp2 pulse sequence: nooph

[illegible]

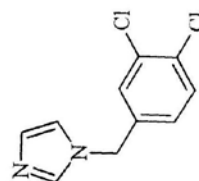
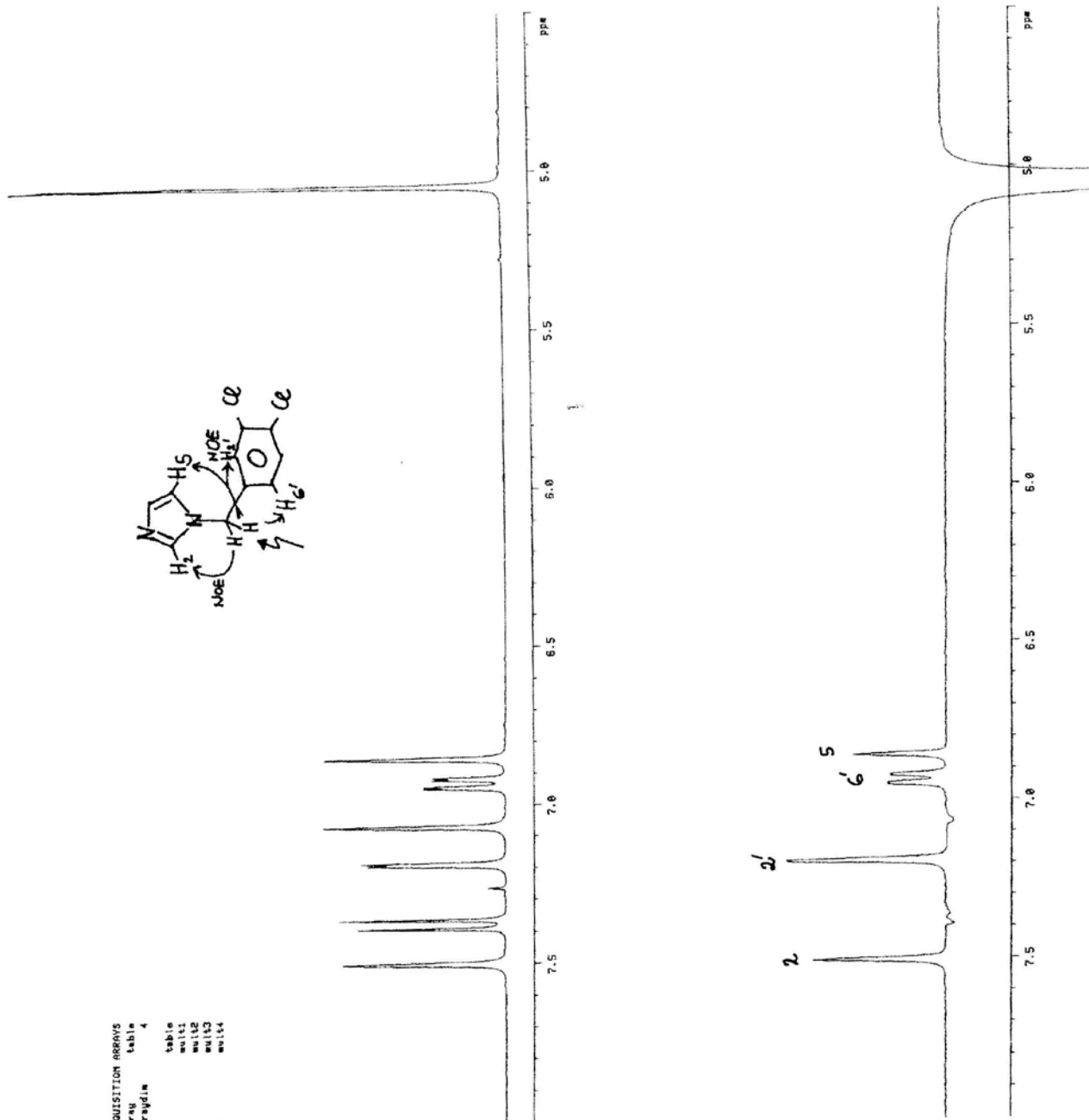
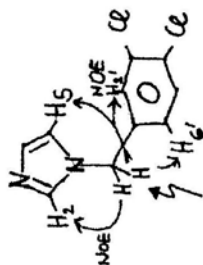


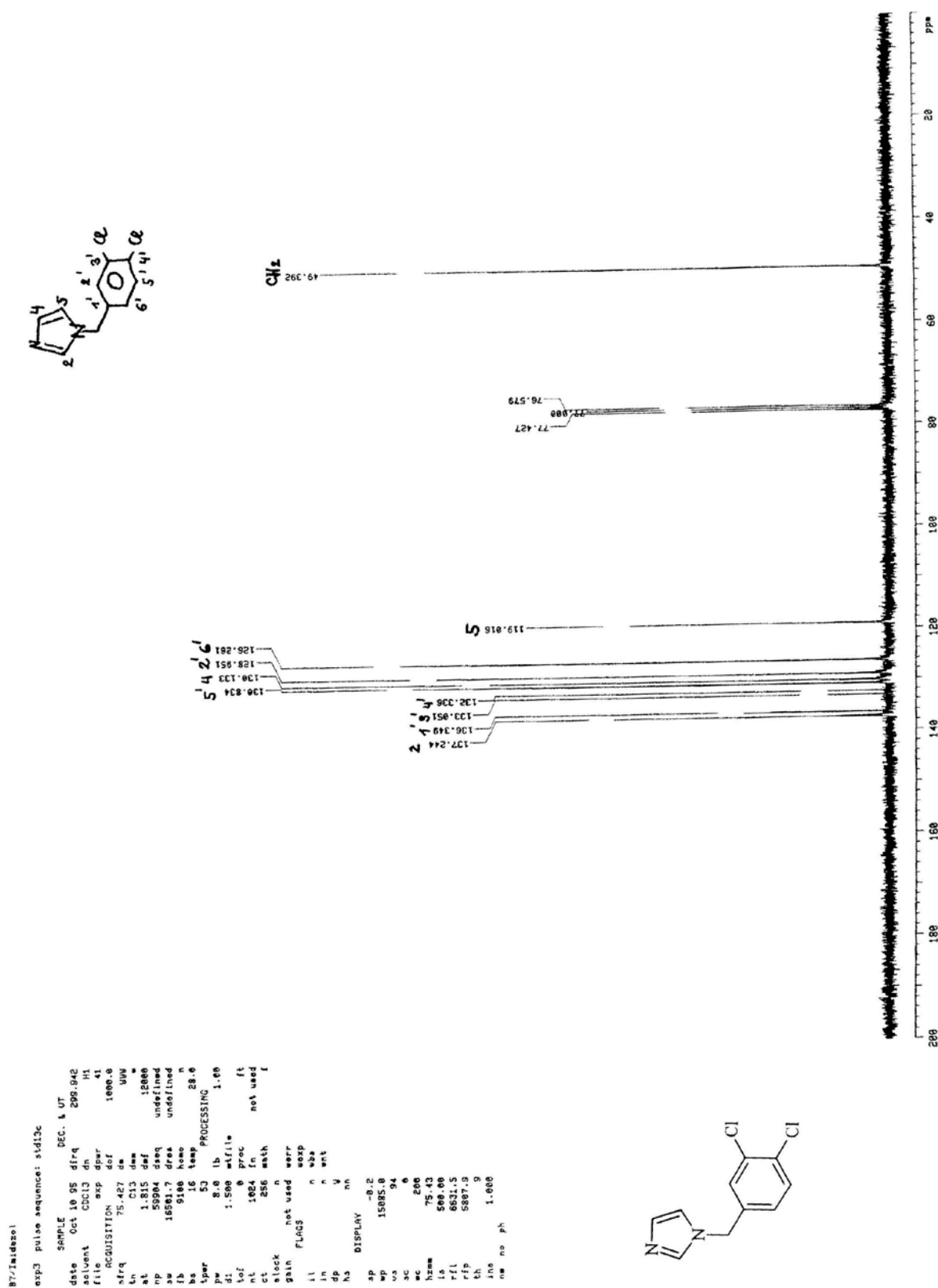


B7/1imidazol

exp2 pulse sequence: noeph

SAMPLE DEC. & UT ACQUISITION ARRAYS  
 date Oct 10 95 dn HI array table 4  
 solvent CDCl3 dof 0 arraydia  
 file nyma c i table  
 ACQUISITION exp de 200 1 multi  
 tn 299.942 daf 1 2 multi  
 nt 3.74 28.6 3 multi  
 np 20952 1.00 4 multi  
 fb 4000.0 1b not used  
 fb 2280 1b not used  
 ba 4 math  
 as 64  
 pe 16.3 werr  
 tper 57 wexp  
 d1 5.000 abs  
 d2 0.004 wnt  
 tof 100.0  
 nt 128 ap  
 ct 0 wp 1349.8  
 1049.8  
 5900  
 n va  
 gain 46 ac  
 table arranged ec 200  
 5.25  
 194.65  
 2095.2  
 2171.8  
 control -642.3 rfp  
 FLAG3 th 10  
 4.550  
 : l n lns ph  
 in n al  
 dp M  
 ha mn

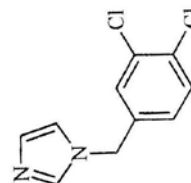
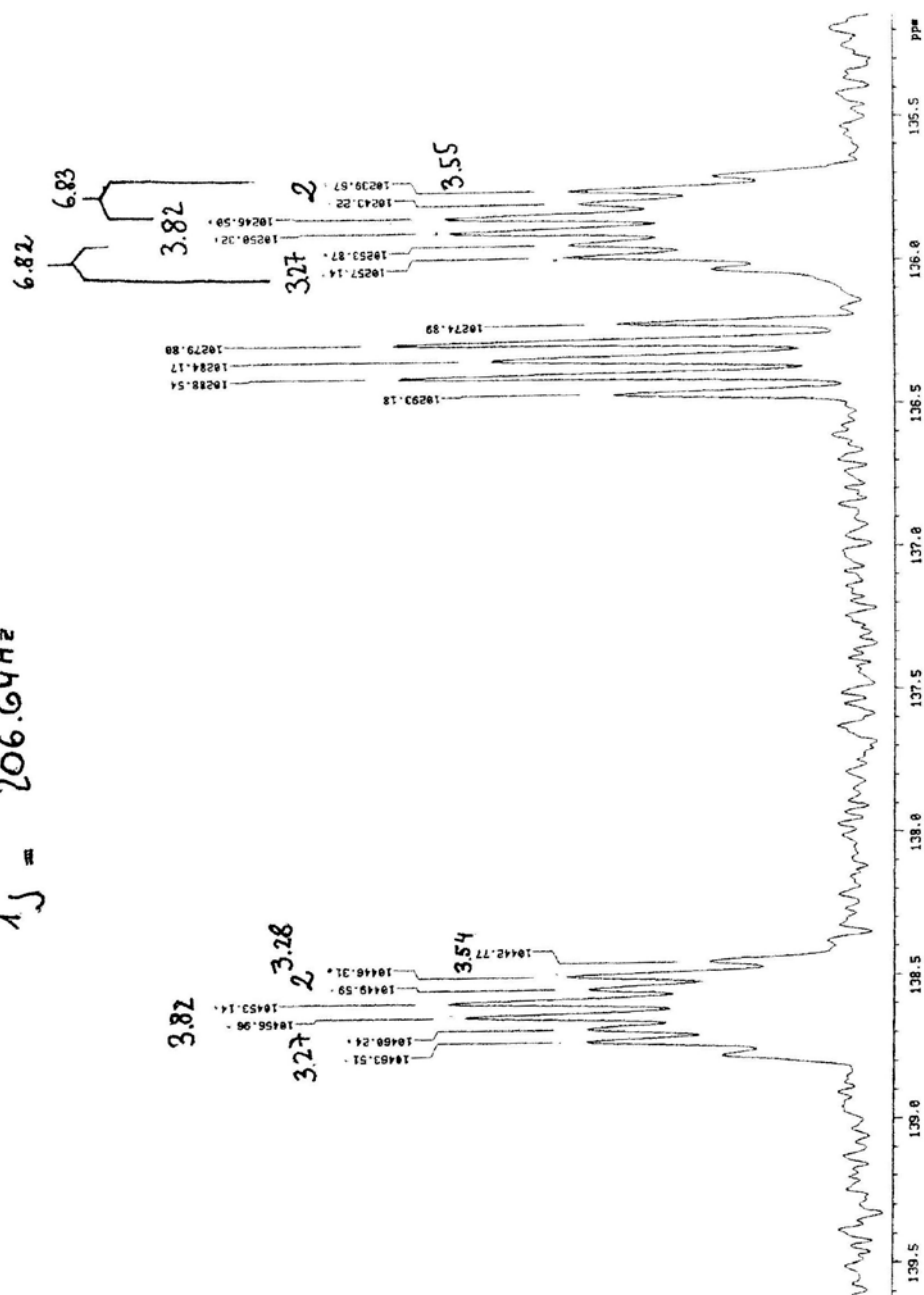




97/Imidazol  
 exp5 pulao sequencat std13c  
 SAMPLE DEC. & UT  
 date Oct 10 95 dfrq 295.542  
 solvent CDCl3 dn HI  
 file C0013 dn 41  
 ACQUISITION exp dper 1000.0  
 afrq 75.427 da ymn  
 ch 13 dwe 12000  
 st 2.000 dwe 12000  
 ep 53006 dweq undefined  
 ne 8944.5 dweq undefined  
 fb 5000 hweq 28.0  
 bs 32 temp  
 ss 4 PROCESSING  
 tper 53 lb -0.15  
 pw 8.0 gf 0.400  
 dl 3.500 gfa not used  
 tof -316.9 wfile  
 nt 3600 proc ft  
 ct 0 fn not used  
 clock n math  
 gain not used  
 FLDS  
 ll n werr  
 ln n exp  
 dn n data  
 ds u ent  
 bs DISPLAY  
 sp 10193.5  
 ap 337.9  
 va 533  
 ac 0  
 uc 200  
 hznm 1.69  
 ia 500.00  
 rft 3170.3  
 rfp 5887.9  
 th 15  
 ma no ph  
 na 1.000

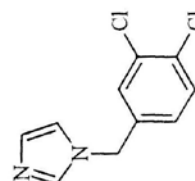
Imidazol C<sub>2</sub>

$\nu_J = 206.64 \text{ Hz}$

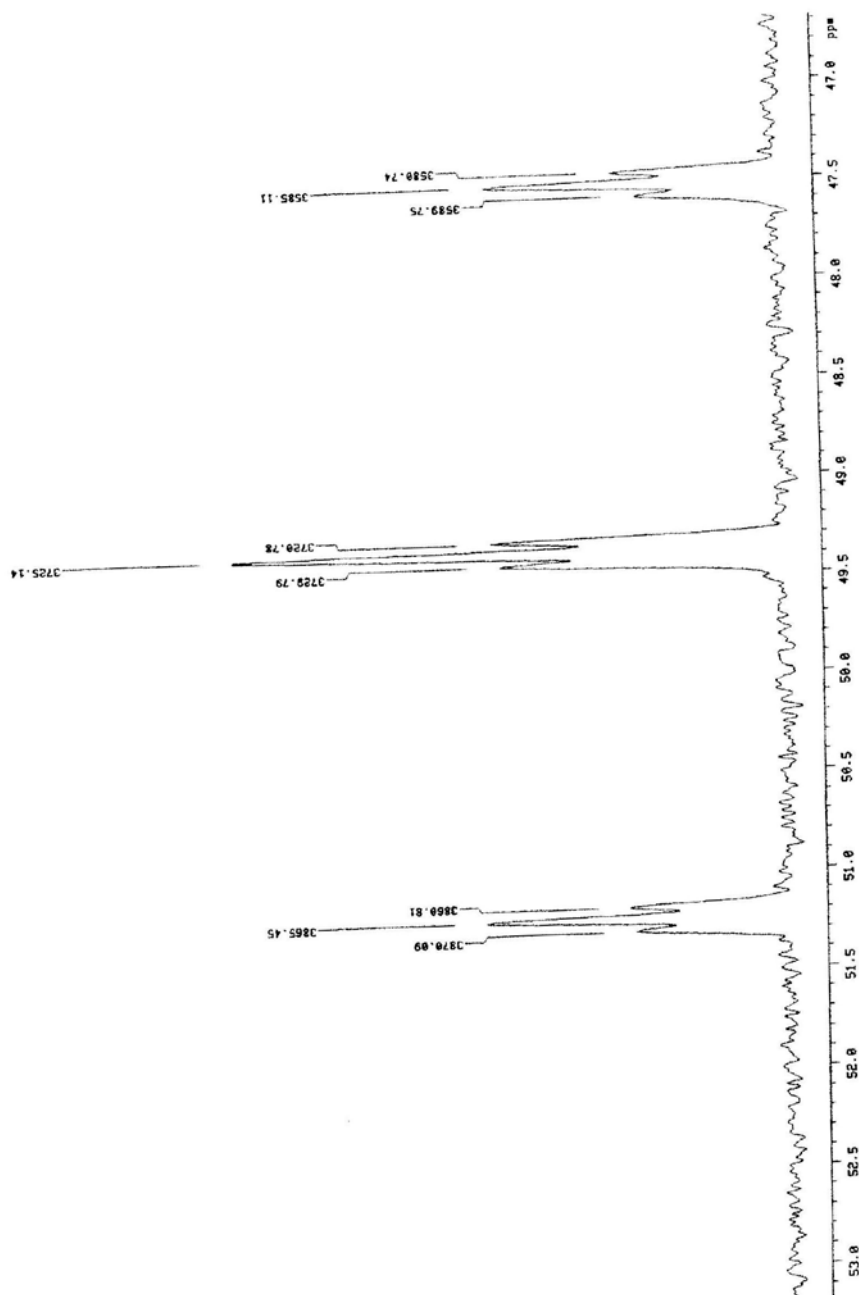




37/indazol  
 exp5 pulse sequence: atd13c  
 data Oct 10 55 dfrq DEC. 4 UT  
 solvent CDC13 dn 299.942 H1  
 file CDC13 dn 41  
 ACQUISITION exp dpr 1000.0  
 afrq 75.427 de gnm  
 tn 0.002 ddf 12000  
 np 53695 daeq undefined  
 fb 8944.5 drea undefined  
 fs 5000 hore n  
 bs 32 temp 28.0  
 as 4 PROCESSING  
 tpar 53 lb -0.15  
 pw 8.0 gf 0.400  
 d1 3.500 gfs not used  
 tof -316.9 wfile  
 nt 3600 proc ft  
 ct 0 fn not used  
 alock not used n math f  
 gain not used  
 FLUOS n  
 li n exp  
 in n  
 sp n  
 ds n  
 bs n  
 Display  
 sp 3521.2  
 wp 400.0  
 us 317  
 ac 0  
 ec 200  
 wc 2.45  
 hzaw 500.00  
 ls 3170.3  
 rfl 5807.9  
 rfp 13  
 ln 1.000  
 na no ph



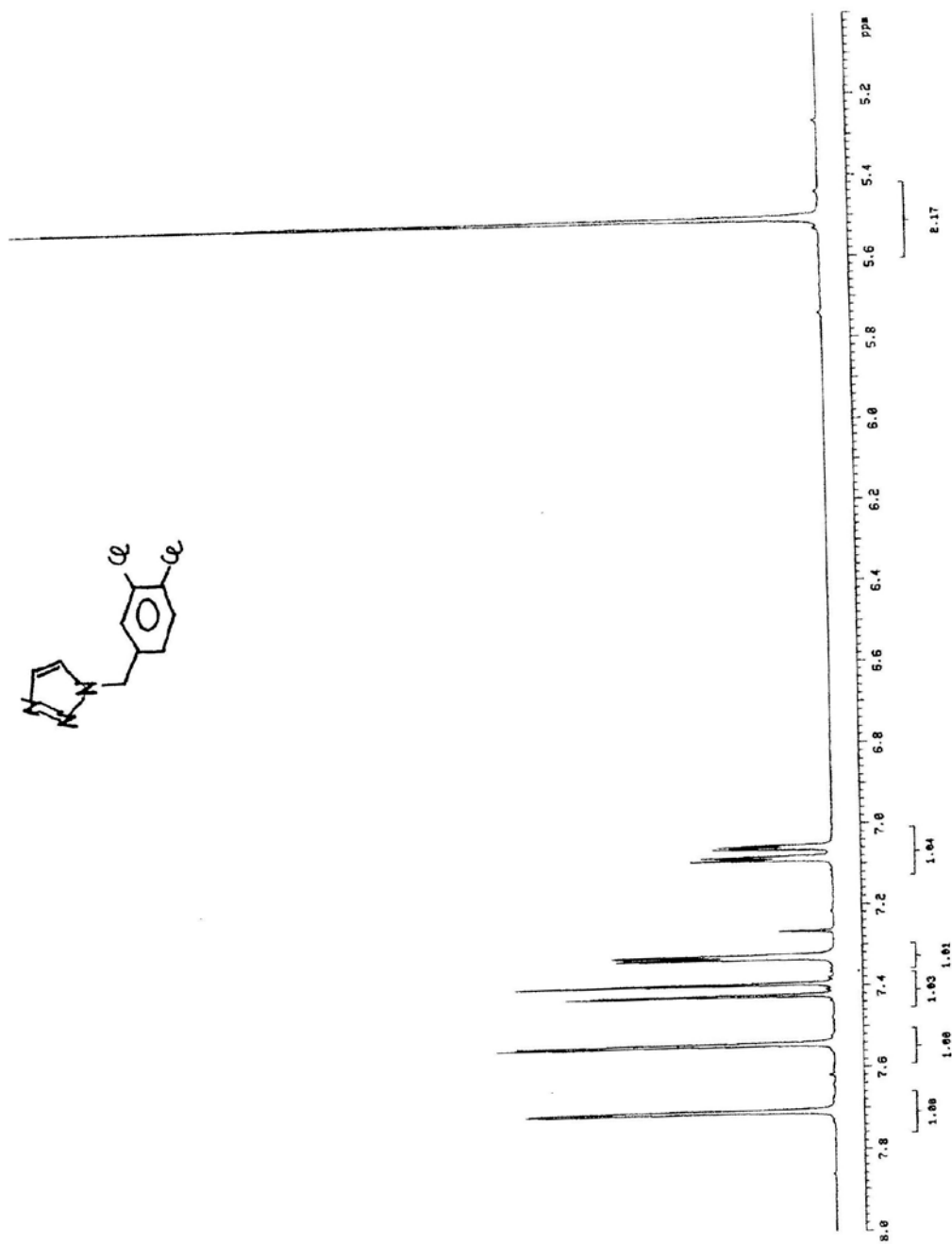
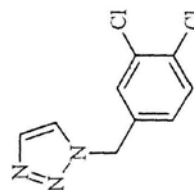
$\int \text{CH}_2 = 140.17 \text{ Hz}$



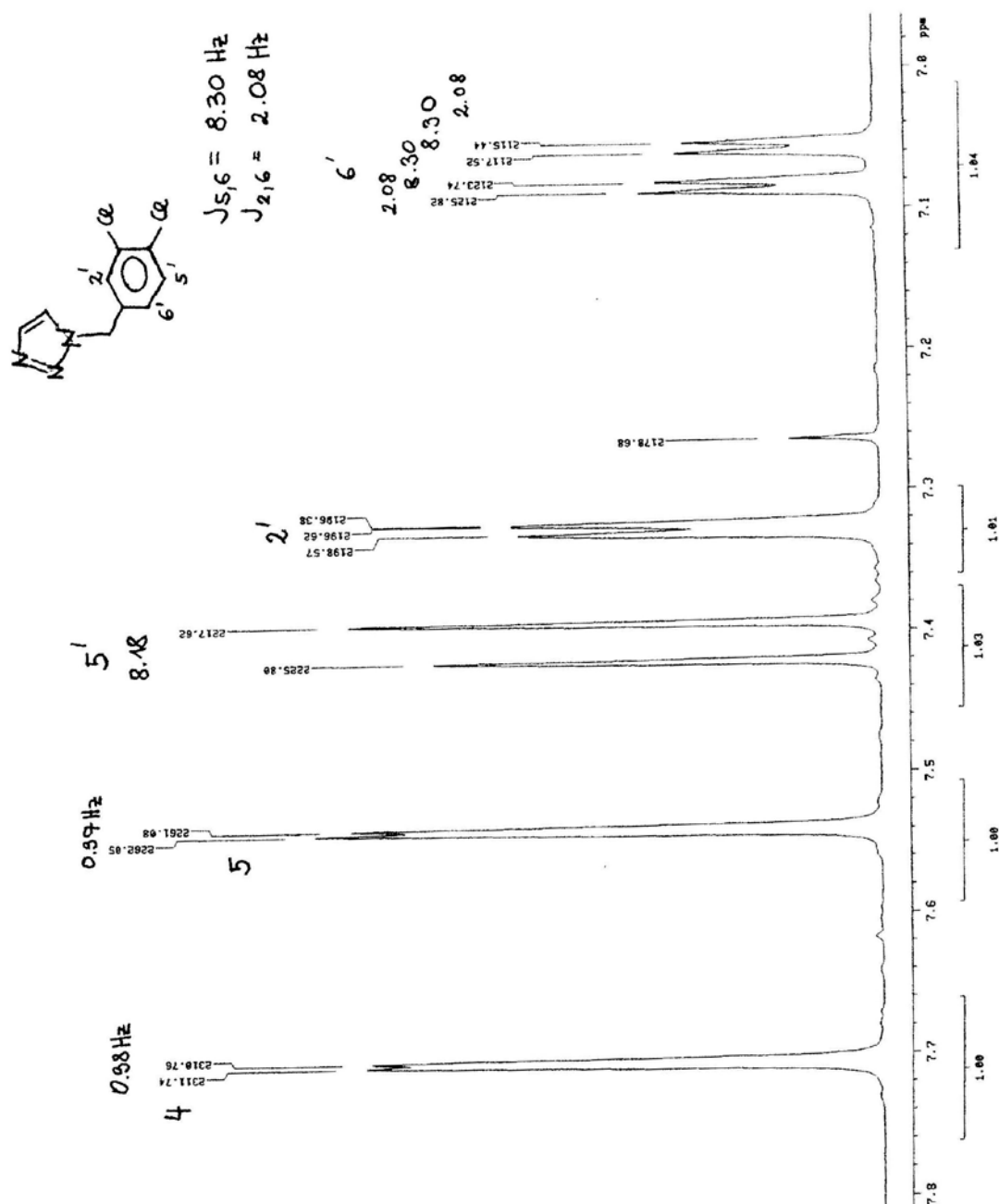
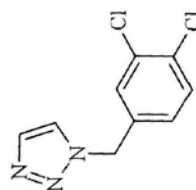
Battina/Ba\*-1,2,3-Triazol 2/ 1-subst. P  
rod.

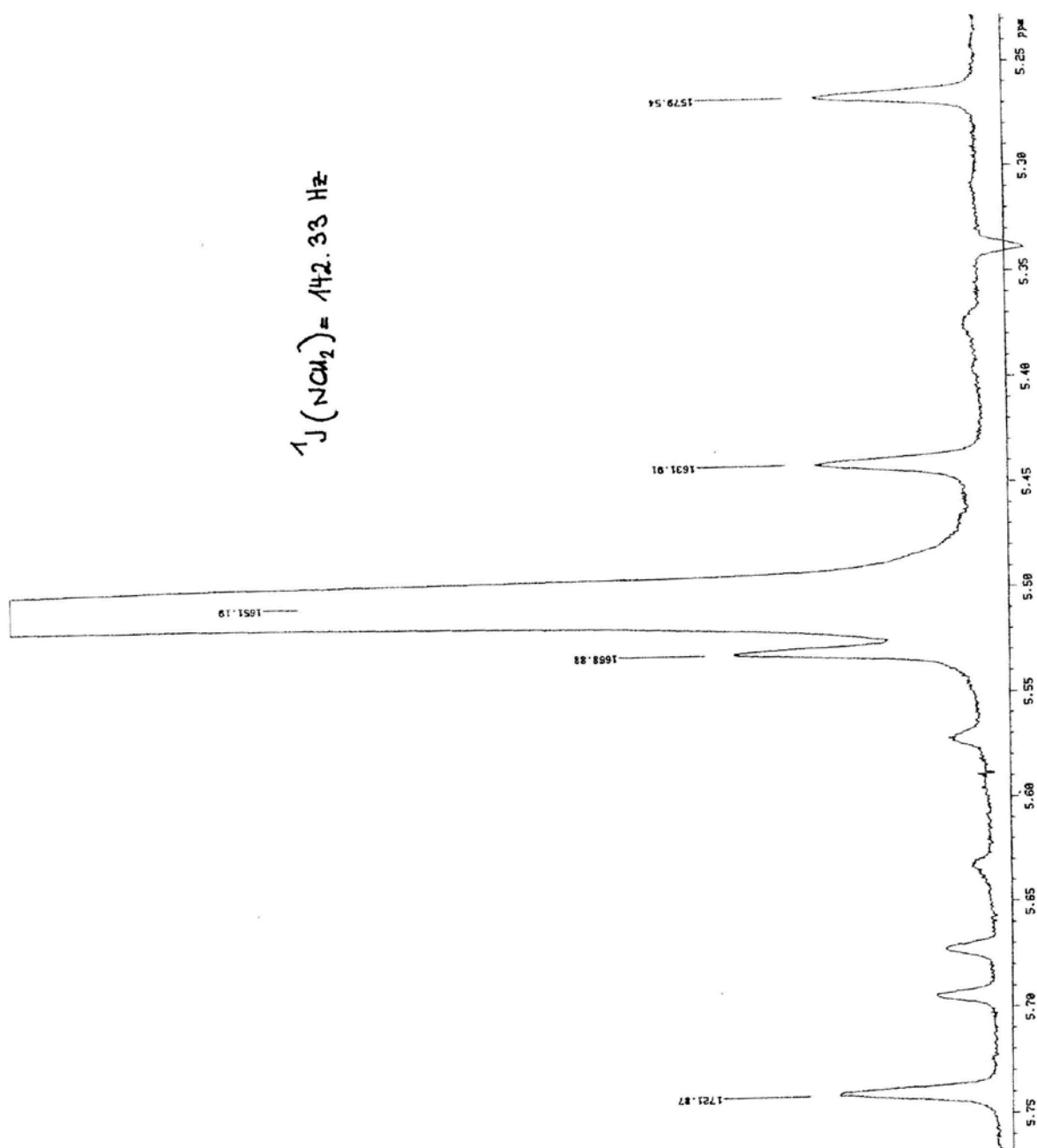
exp1 pulse sequence: aldh

SAMPLE DEC. 1 UT  
date Aug 29 95 dirq 299.942  
solvent CDCl3 dn H1  
file exp dper 38  
ACQUISITION exp dof 987.7  
dirq 299.942 dm nan  
tn H1 dm c  
at 3.744 dsf 209  
np 29992 dsqf undefined  
sw 4688.0 dres undefined  
fb 228.0 hooz  
hs 23.0  
E7 PROCESSING  
dper 8.0 lb not used  
pwr 5.000 gf not used  
ct 500.0 gfs not used  
nt 32 wfile  
ct 32 prec fl  
elock n fn 65536  
gain 44 math f  
FLAOS  
ll n werr  
ln n wocp  
dp U ebe  
ha nm wnt  
DISPLAY  
ap 1490.7  
ap 889.8  
as 131  
ac 6  
mc 200  
hazm 4.58  
ls 338.33  
rfl 2495.2  
rfp 2171.6  
sh 10  
lms 11.242  
na ph



SAMPLE	DEC. 1 & UT		
date:	Aug 28 95	dfrq	259.042
comment	COC13	dn	unfilled
file	exp	3d	30
file	exp	dof	927.7
ACQUISITION	dfrq	da	nnn
in	H1 dam	c	
nt	3.744 def	240	
ap	25952 deeq	undefined	
nw	4000.0 drea	undefined	
fb	2260 homo	2 n	
ba	g temp	28.6	
bipr	57	PROCESSING	
pe	8.0 lb	not used	
dr	5.000 gfs	not used	
nf	6000 gfs	not used	
ct	32 attile	f t	
clock	32 proc	65536	
gain	44 math	f f	
FLAGS			
il	n werr		
in	n weep		
dp	y uba		
ha	nm ent		
DISPLAY			
sp	2088.5		
wp	253.2		
va	224		
sc	200		
bc	1.27		
hmas			
rfl	236.33		
rft	2496.2		
rfp	2171.6		
th	10		
na	11.242		
ns			
ph			

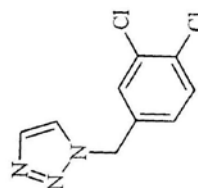




Baseline/Ba-1,2,3-Triazol 2/1-subst. P  
rod.

expl pulse sequence: sldh

SAMPLE DEC. & UT  
date Aug 29 95 dfrq 289.042  
solvent CDCl<sub>3</sub> dn HI  
file 30  
ACQUISITION exp dpr 927.7  
afreq 289.042 da min c  
in HI dam c  
nt 3.744 daf 289  
np 28952 dfrq undefined  
fs 4000.0 drea undefined  
fb 2200 hmo  
bs 8 temp 28.0  
tpr 57 PROCESSING  
pe 8.0 lb not used  
d1 5.080 gf not used  
tof 680.0 gfa not used  
nt 32 wfile  
ct 32 prec fl  
clock n fn 65536  
gain 44 math f  
FLAG  
il n werr  
in n wexp  
dp y eba  
hs nn ent  
DISPLAY  
ap 1569.1  
wp 182.1  
ua 5355  
ac 6  
wc 200  
hzam 0.81  
ls 336.33  
rfl 2495.2  
rfp 2171.6  
th 10  
lra 11.242  
nm ph

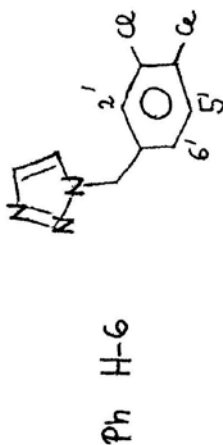
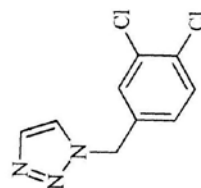




Bettina/Bz\*-1,2,3-Triazol 2/ 1-subst. P  
rod.

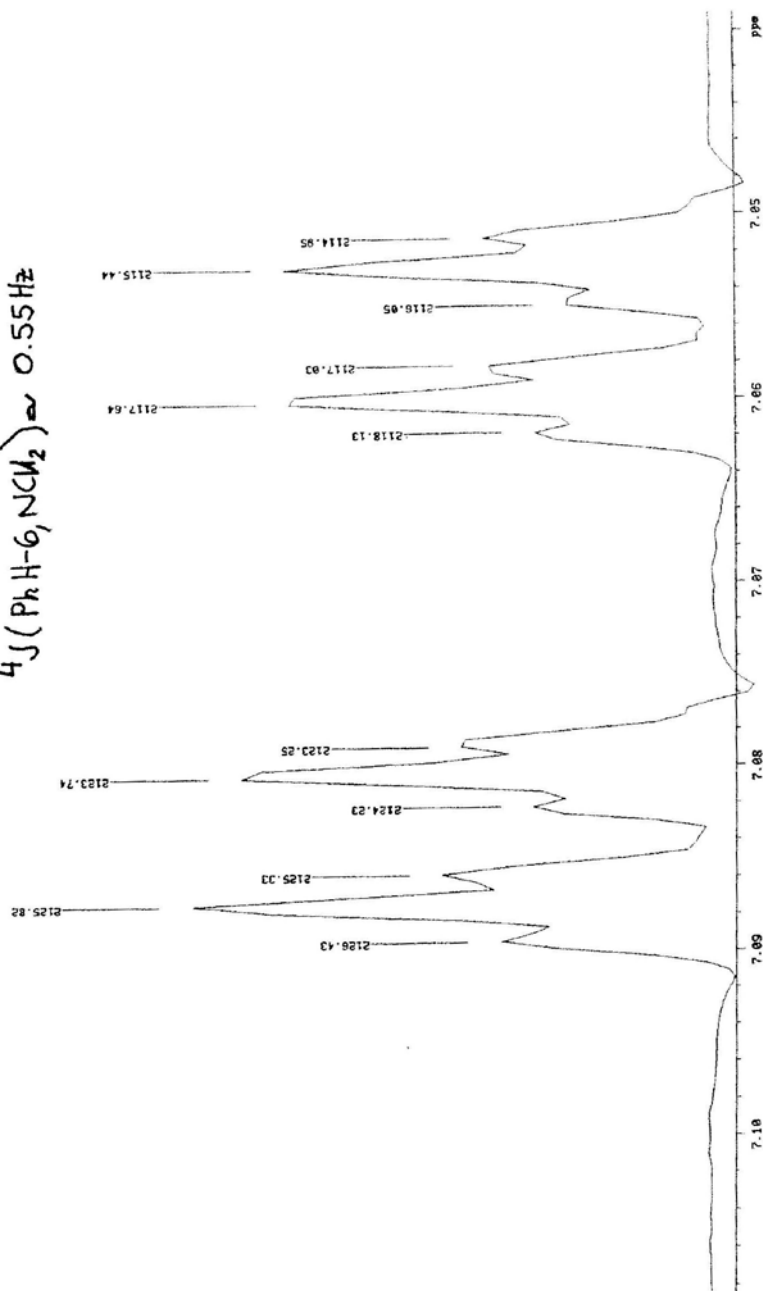
expi pulse sequence: stdih

SAMPLE REC. & UT  
 date 20.05.95 dfrq 239.942  
 solvent CDCl3  
 file 11  
 ACQUISITION exp dfr 927.7  
 dfrq 239.942 de f1  
 in H1 dnm c  
 at 3.744 def 200  
 np 23952 dseq undefined  
 aw 4000.0 dres undefined  
 fb 2200 hosc n  
 ba 8 temp 22.8  
 tper 57 PROCESSING  
 pe 8.0 lb -0.85  
 dl 5.000 sf 1.123  
 tot 600.0 gfs not used  
 nt 32 wfile  
 nt 32 proc ft  
 block 44 math 48536  
 gain FLAG5  
 il n werr  
 in n exp  
 dp y abs  
 ha nn ant  
 DISPLAY  
 sp 2111.3  
 ap 20.9  
 va 355  
 ac 0  
 ac 200  
 hznm 6.18  
 hz 320.33  
 rfi 2406.2  
 rfp 2171.6  
 th 13  
 lna 11.242  
 nm pH



Ph H-6

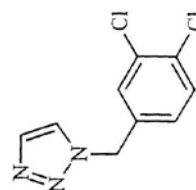
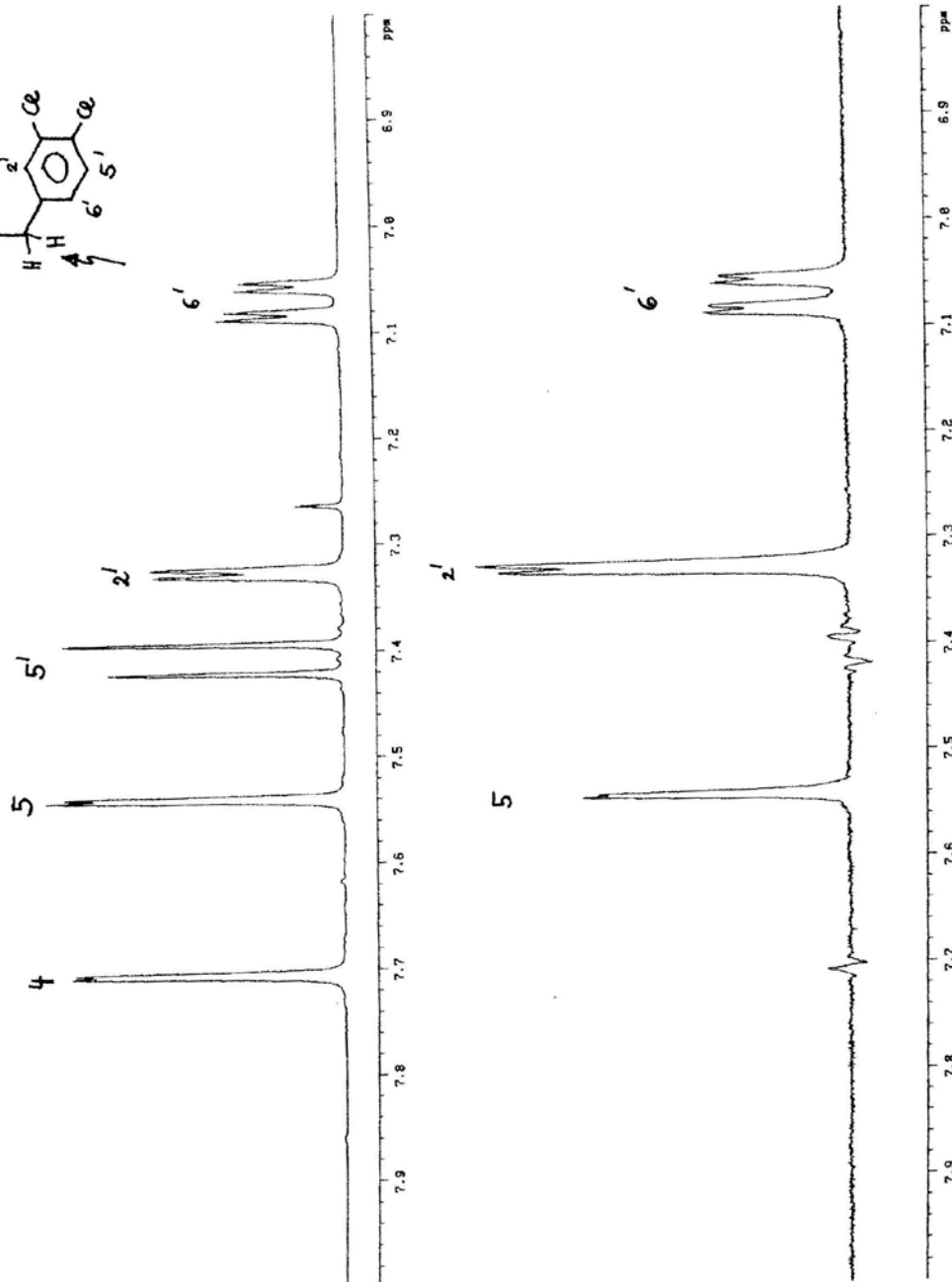
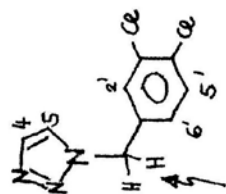
$4J(\text{Ph H-6}, \text{NCN}_2) \approx 0.55 \text{ Hz}$



Bestline/B2\*-1,2,3-Triazol 2/ 1-subst. P  
red.

exp2 pulse sequence: noph

SAMPLE DEC. 1 UT  
date Aug 28 95 dn H1  
solvent CDCl3 dof 927.7  
file nyan  
ACQUISITION exp da nyan  
c  
afreq 299.942 def 280  
tn H1 dper 1  
nt 3.744 teap 28.0  
np 20952 lb not used  
sw 4000.0 fb 5535  
ba 8 math f  
ss 16.3 werr  
type 57 exp  
dt 5.000 mba  
d2 0.004 wnt  
tof 000.0  
nt 250 ap 2032.5  
ct 0 wp 359.9  
alock n vs 5204  
gain 44 ac 0  
table mult1 ec 200  
intaub u hzsm 1.80  
tau 0.050 la 330.33  
relax 8 rfi 2405.2  
control -1016.0 rfp 2171.5  
th 19  
il FLAG3 n lna ph  
in u  
dp u  
hs mn

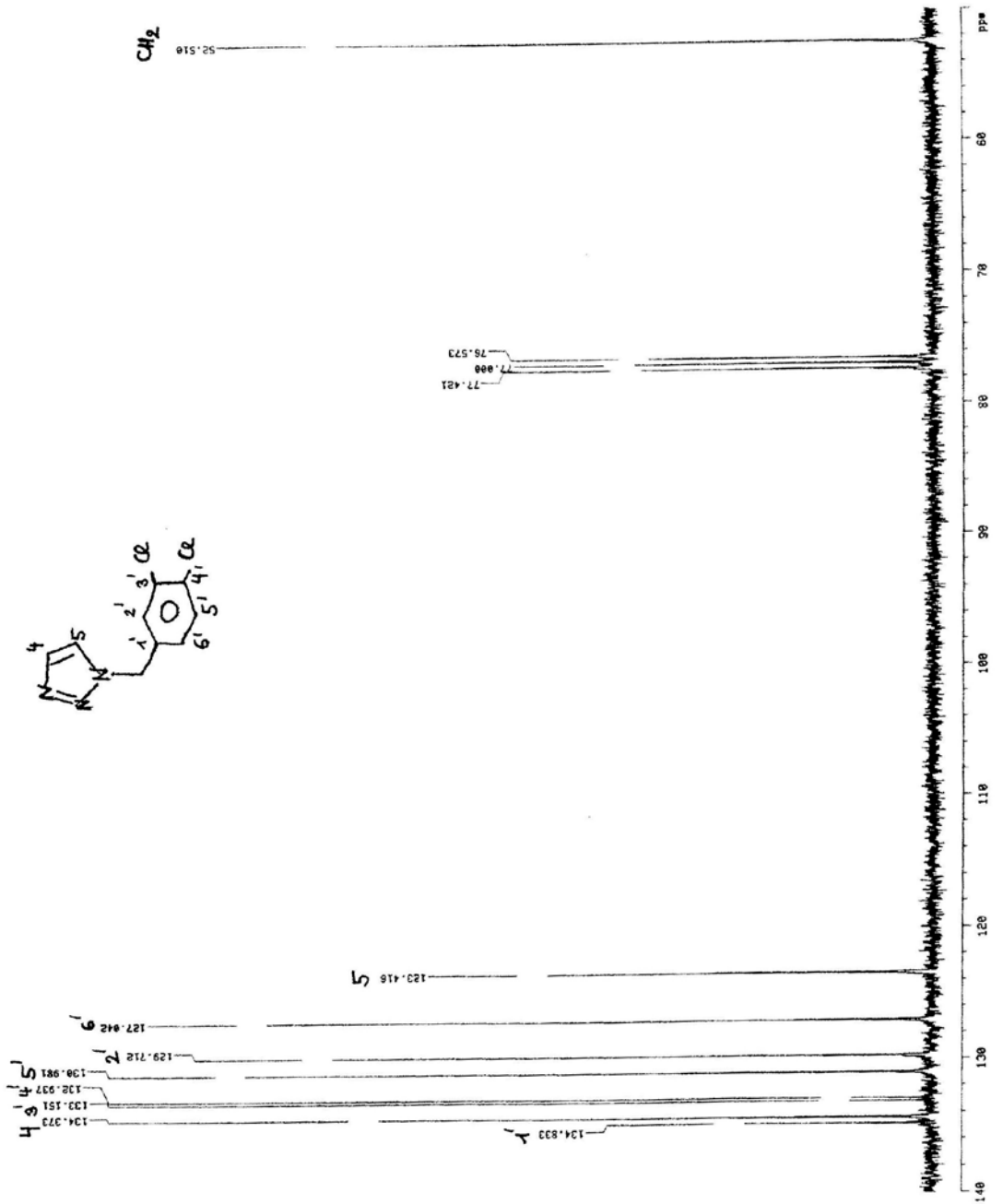
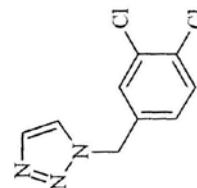




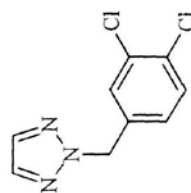
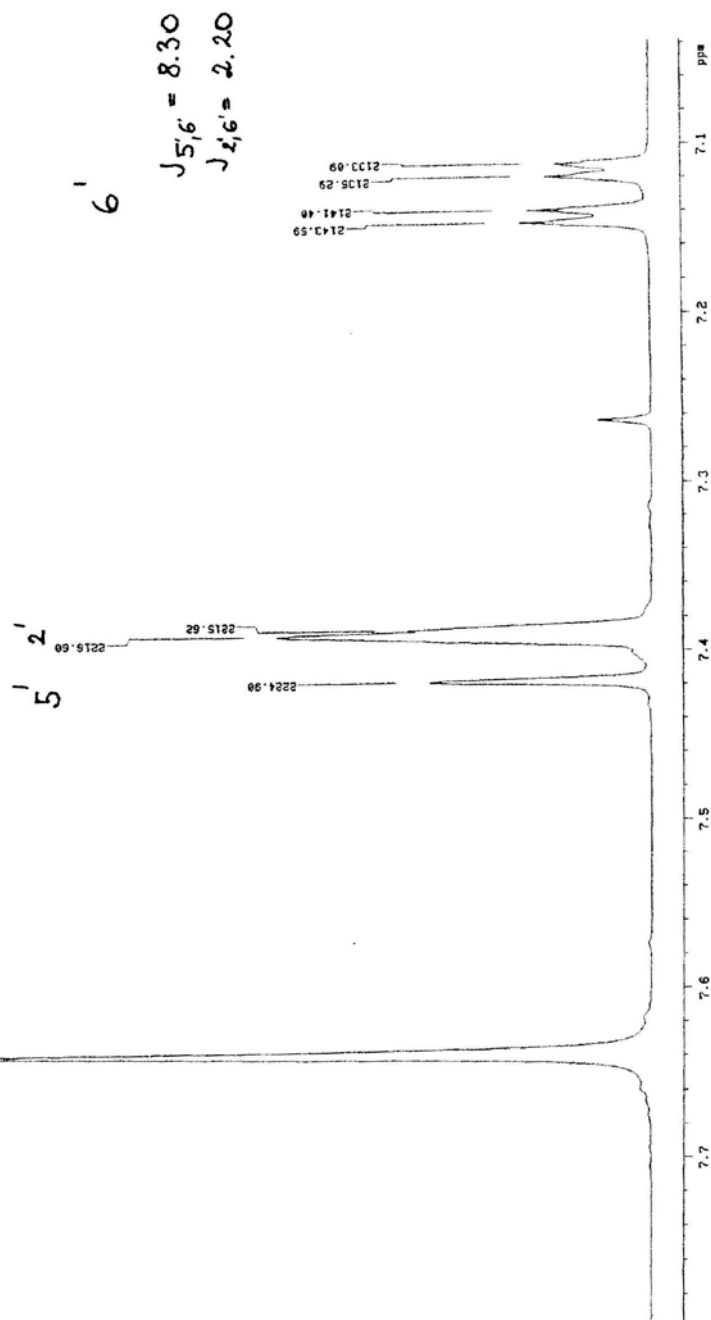
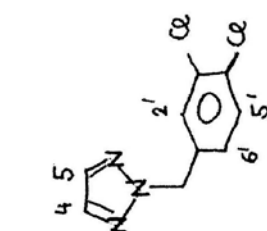
Bettina/Ba\*-1,2,3-Trisac 2r: 1-subst. P  
rod.

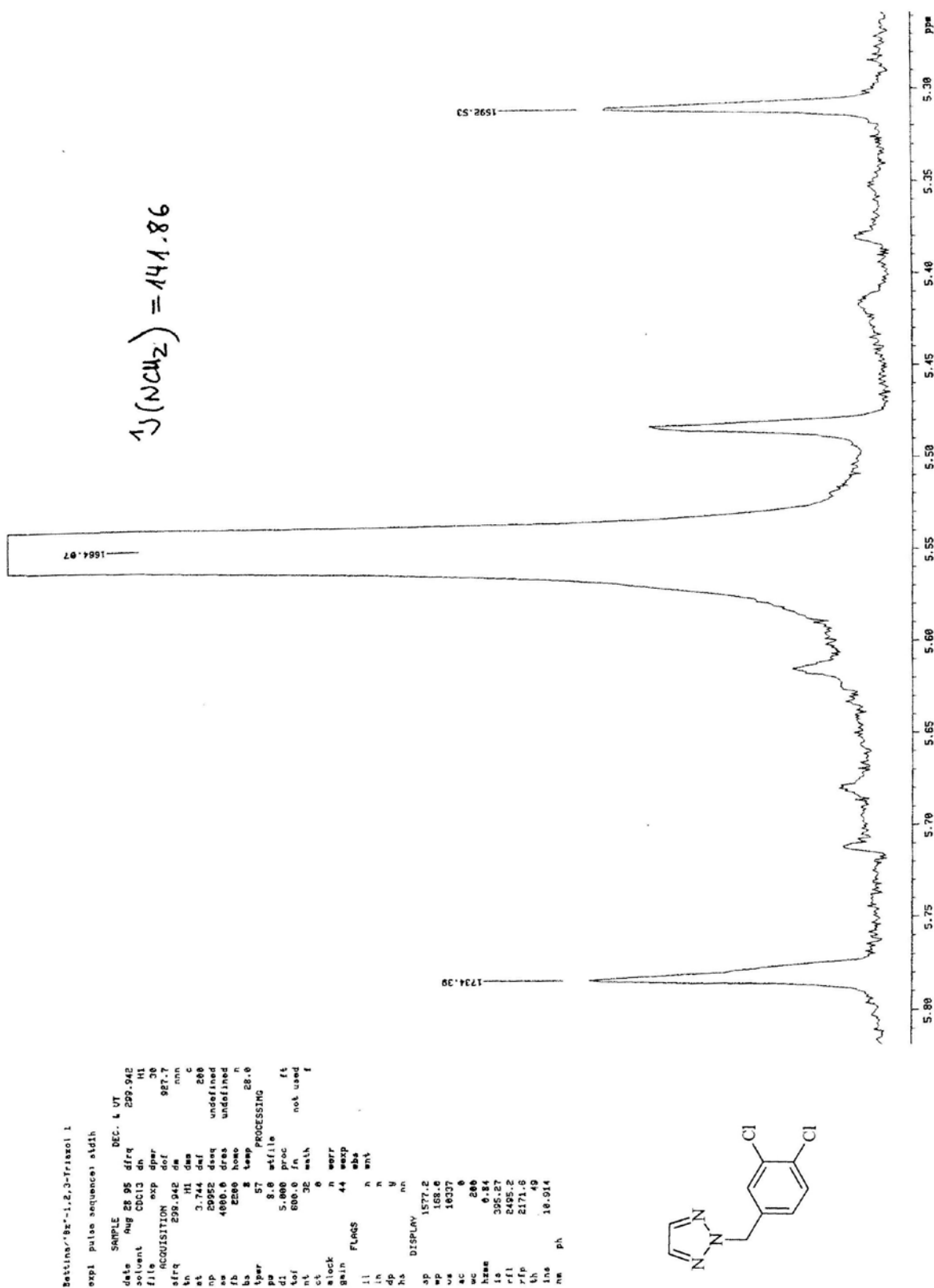
exp2 pulse sequence: std13c

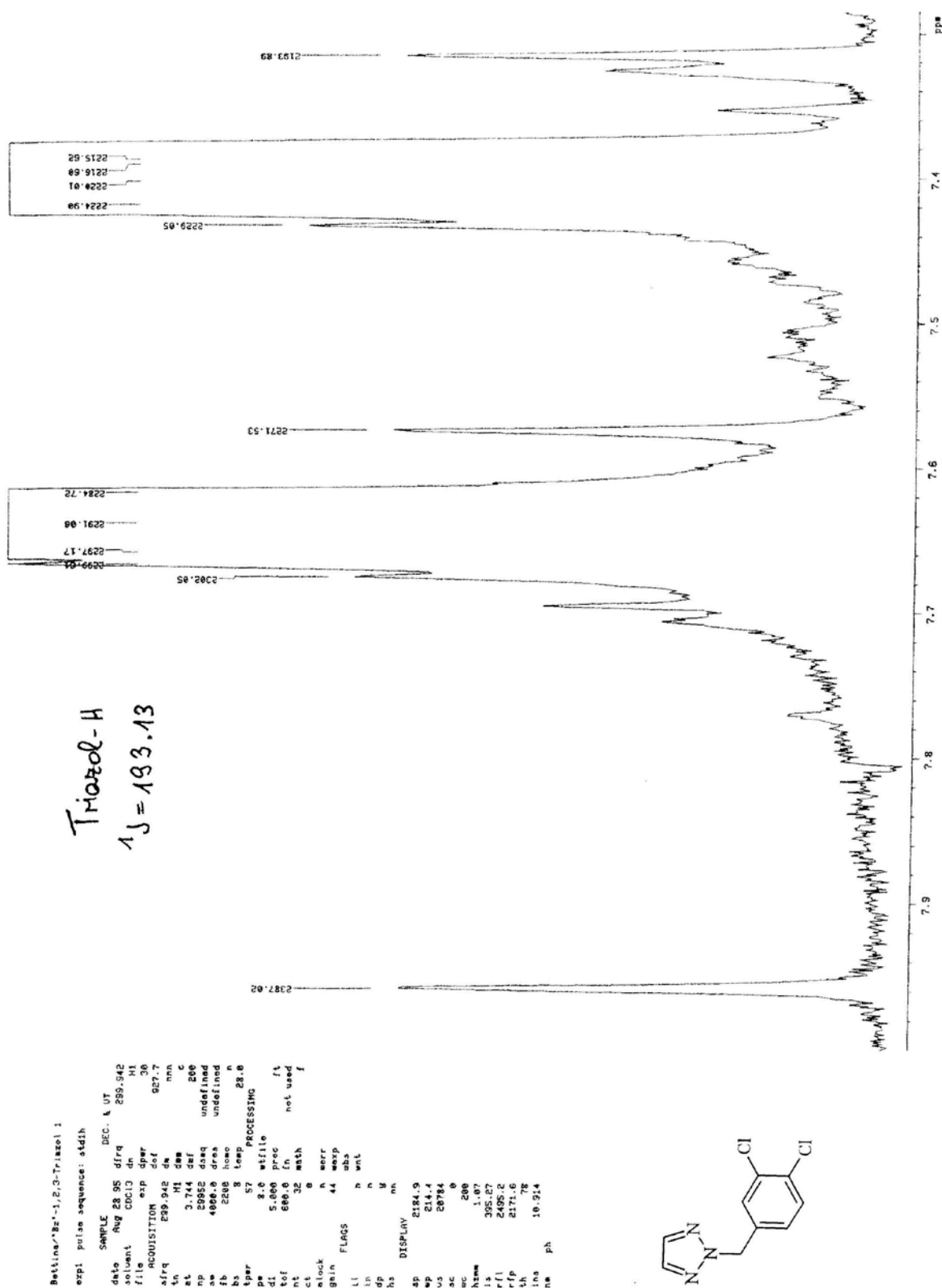
SAMPLE DEC. 1 UT  
date Aug 28 95 dfrq 299.942  
solvent CDCl3 dn H1  
file 41  
ACQUISITION exp dper 41  
def 1000.0  
afreq 75.427 dm YW  
in C13 dm 12000  
at 1.815 dmf  
ap 59904 dseq undefined  
cp 105912 dres undefined  
fb 8100 hres  
bs 1115 hexp  
as 28.6 n  
e PROCESSING 1.00  
tper 53 lb  
pw 8.0 wfile  
d1 1.000 proc ft  
tof 0 fn not used f  
nt 1024 meth  
ct 304  
clock n  
gain not used exp  
flg5 n ent  
ll n  
in n  
dp n  
hs Display  
sp 3771.3  
ap 6788.1  
va 115  
sc 0  
wc 200  
hzam 33.94  
ia 500.00  
rfl 6625.0  
rfp 5897.9  
th 10  
ina 1.000  
ne no ph



Bettina/Bz'-1,2,3-Triazol 1  
 exp1 pulse sequence: stdh  
 SAMPLE DEC. & UT  
 data Aug 28 05 dfrq 298.942  
 solvent CDCl3 dn HL  
 file ACQUISITION exp dfr 927.7  
 afrq 298.942 da min  
 tn 3.744 daf 200  
 rf 2989C dasg undefined  
 sa 4000.0 drea undefined  
 fb 2200 hemo n  
 bs 8 temp 28.0  
 tpar 57 PROCESSING  
 pw 8.0 etflla  
 di 5.008 prec fl  
 tof 800.0 fn not used  
 nt 32 math  
 block 0 user  
 gain 44 warr  
 FLRGS 44 warr  
 il n ent  
 in n  
 dp n  
 ha nn  
 DISPLAY  
 >p 2111.1  
 >ap 227.6  
 >a 119  
 >ac 0  
 >ec 200  
 >hnm 1.14  
 >h 395.22  
 >fl 2402.2  
 >rfp 2171.6  
 >th 9  
 >lns 10.914  
 >ne ph



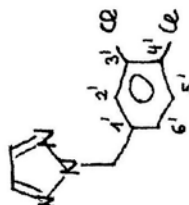
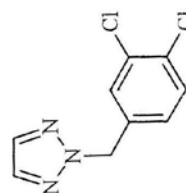




```

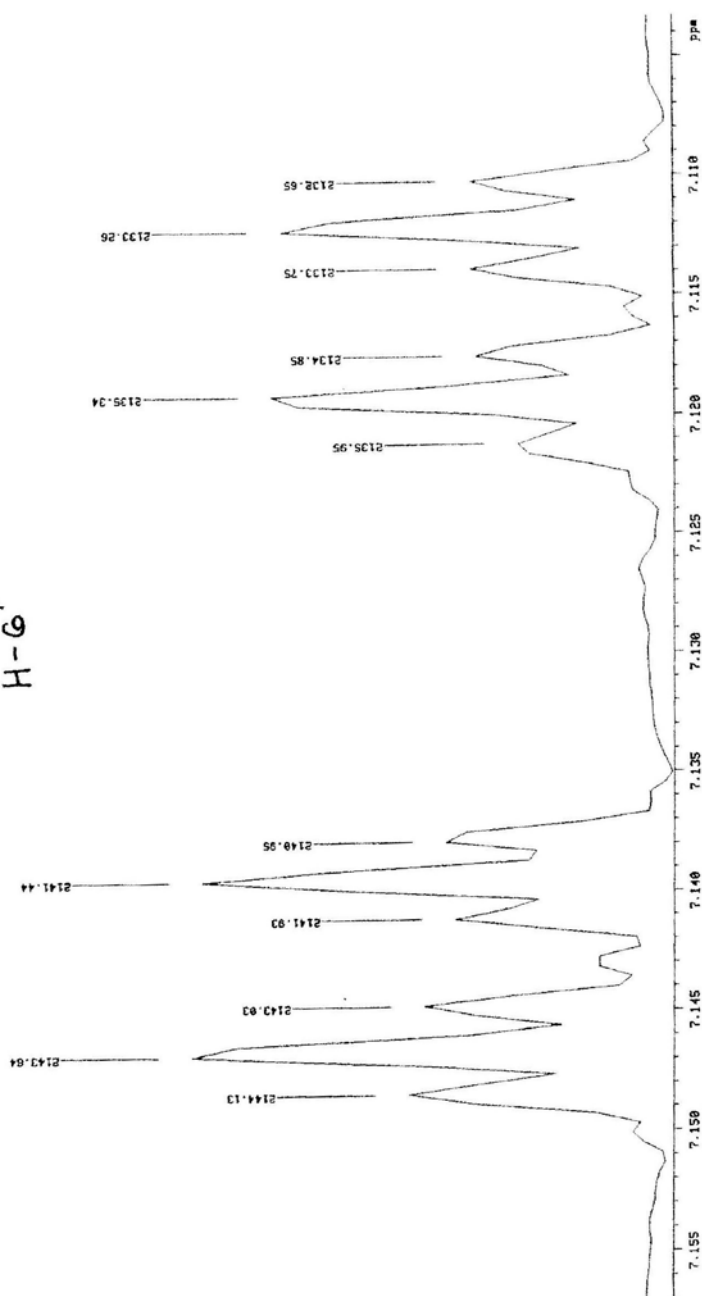
Bettina/Bz-1,2,3-Triazol 1
exp1 pulse sequence: std1h
data  SAMPLE DEC. 6 UT
  date 08p 28 95 dfrq 299.942
  solvent CDCl3 dn HI
  file 00013 dpr 30
  ACQUISITION exp dpr 927.7
  tn 299.942 da min
  at 3.744 daf 200 c
  np 299.942 daf undefined
  sw 4000.0 dres undefined
  fb 2200 hore n
  ba 8 keep 28.0 n
  tper 57 1b PROCESSING
  pr 8.0 lb -0.95
  el 5.000 gr 1.123
  hf 5000.0 daf not used
  ct 32 dfta
  alock n in f1
  gain 44 meth f
  FLAG5
  l1 n eerr
  in n weep
  dp v abs
  hs nm ent
  DISPLAY
  ap 2130.6
  ap 16.1
  va 337
  ac 0
  sc 200
  hznm 6.00
  ls 395.27
  rfl 2495.2
  rfp 2171.6
  th 17
  lna 10.014
  na ph

```

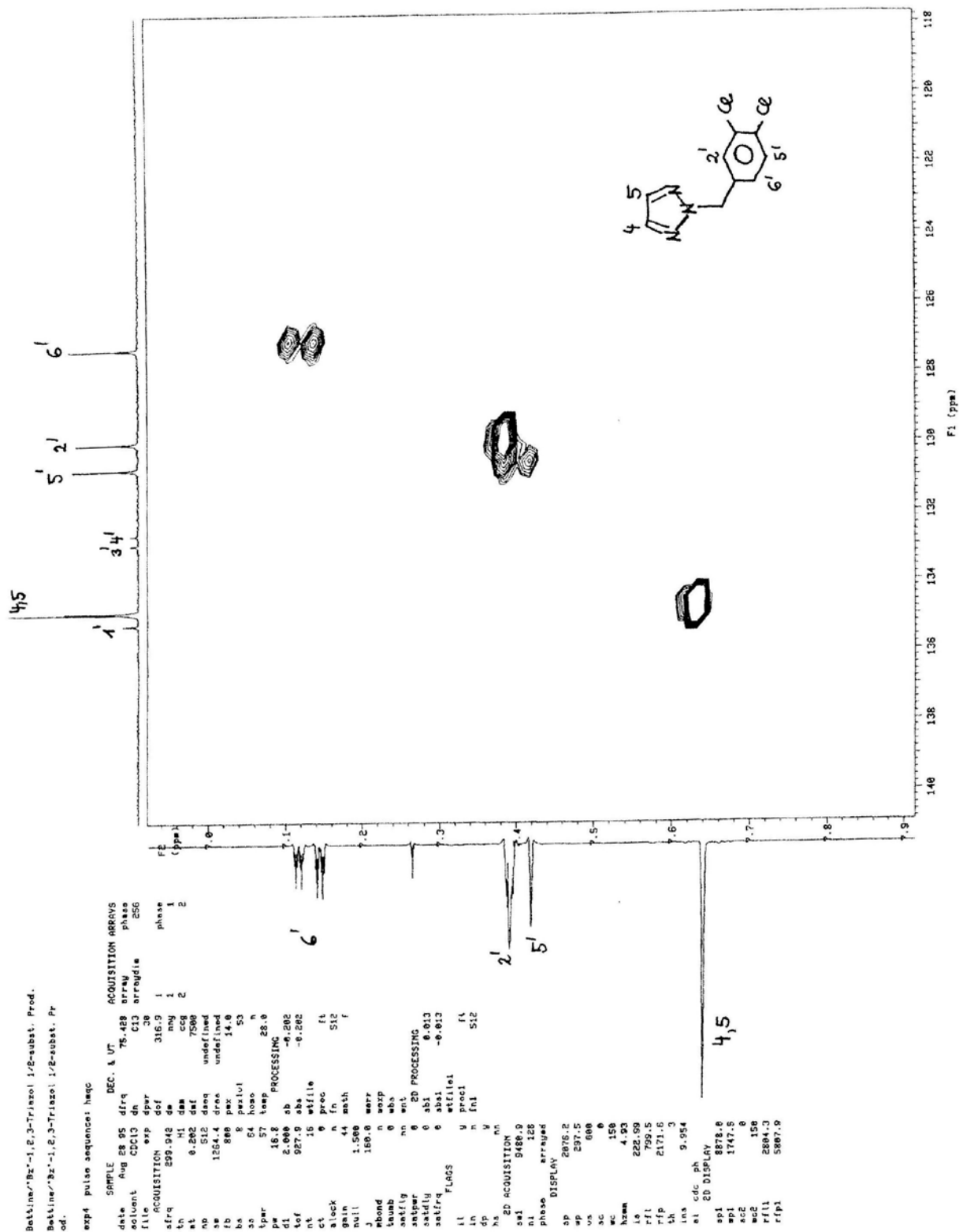


H-6'

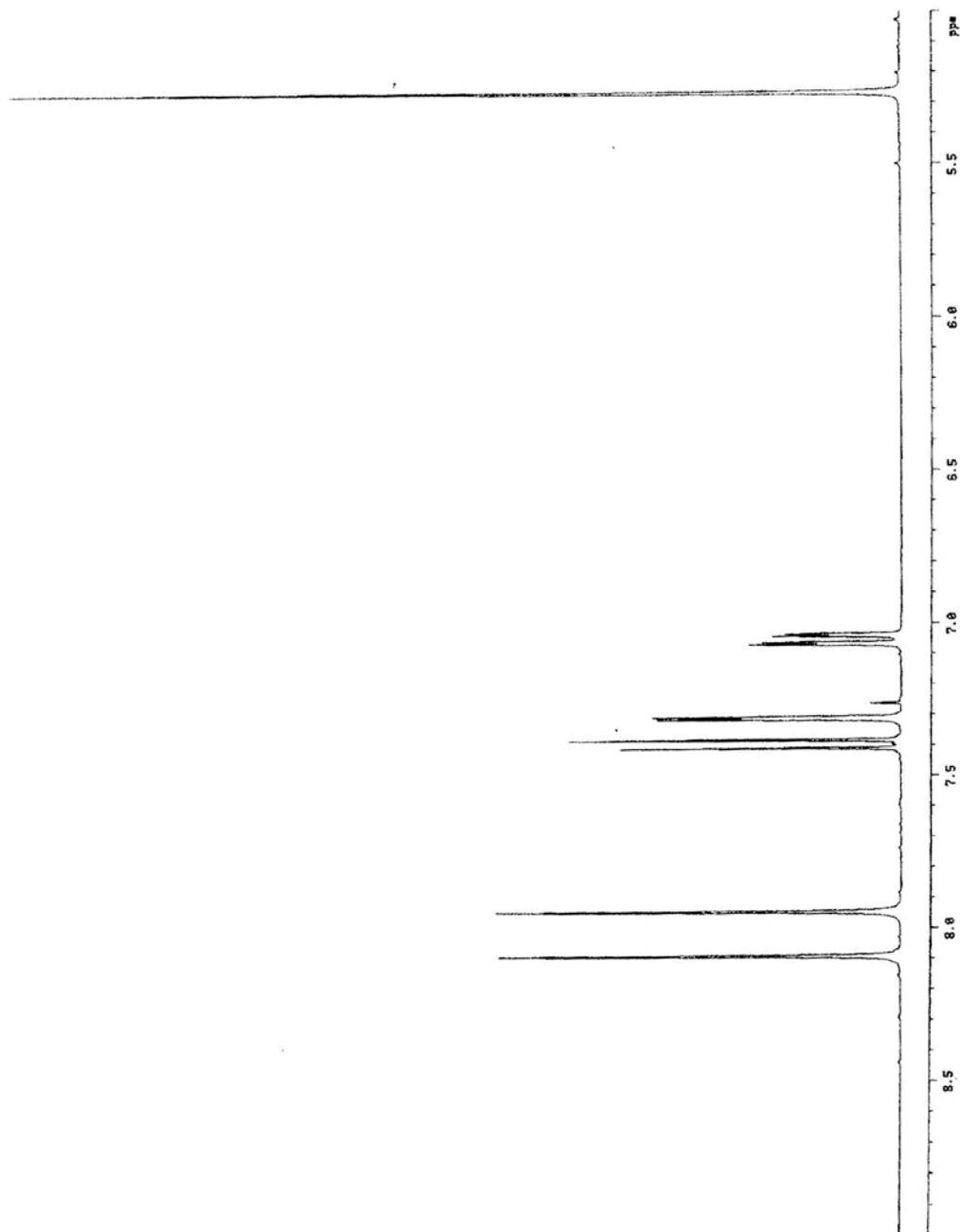
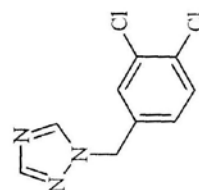
$$4J(\text{H}-\text{C}', \text{NCH}_2) = 0.55 \text{ Hz}$$

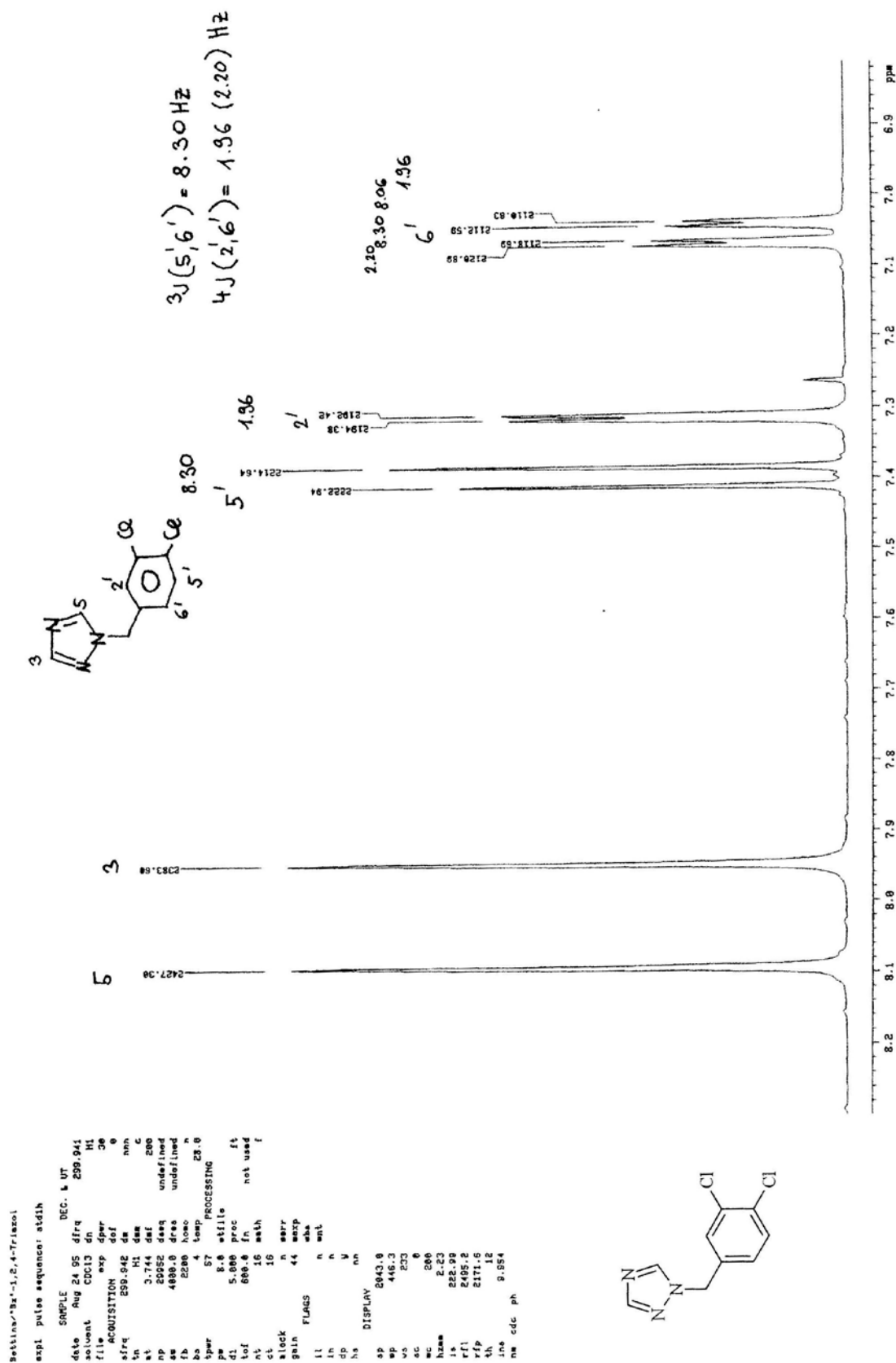


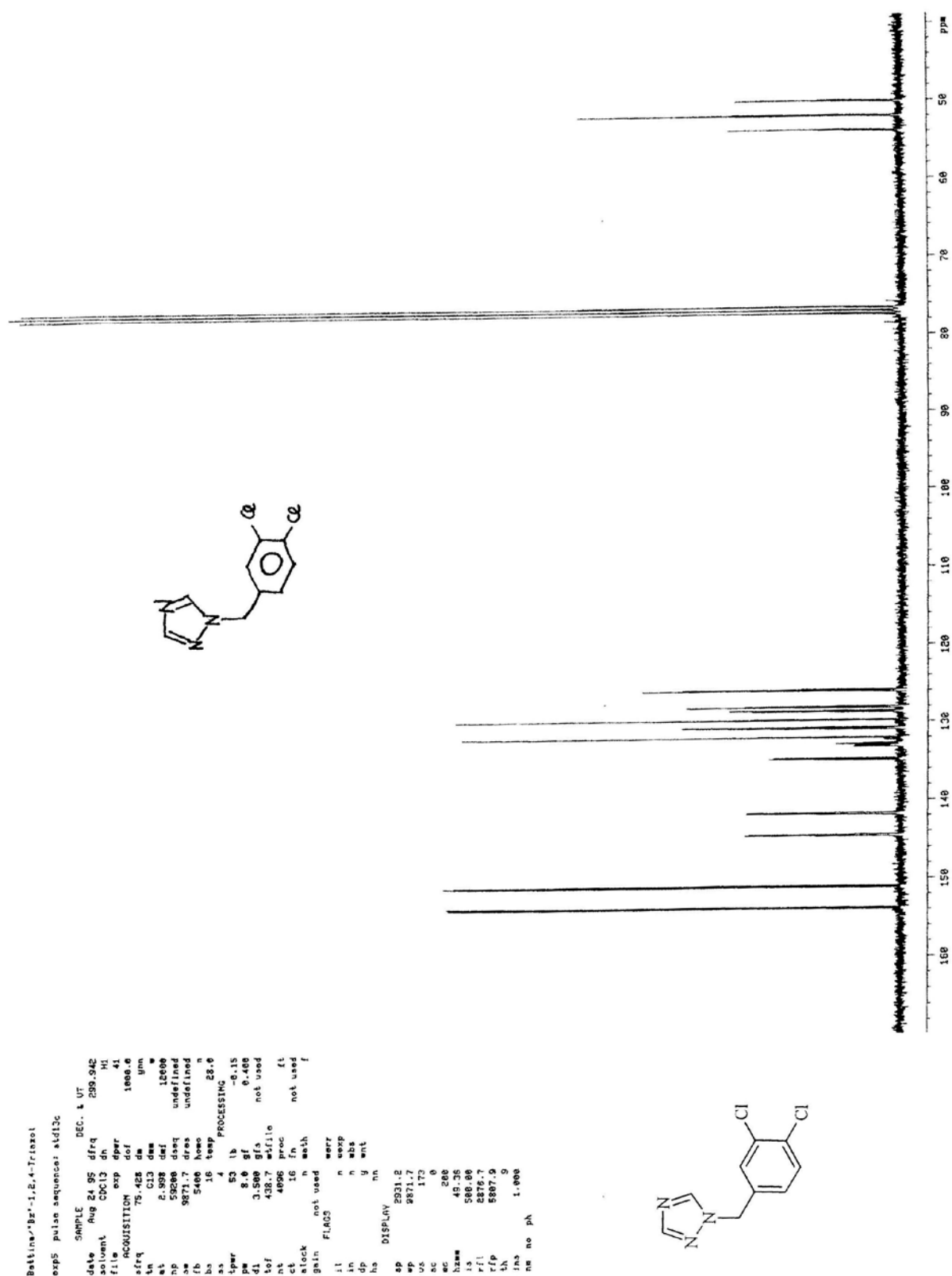




Battina/Bz<sup>2</sup>-1,2,4-Triazol  
 expi pulse sequence: sldh  
 SAMPLE DEC. & UT  
 date Aug 24 95 dfrq 259.941  
 solvent CDCl<sub>3</sub> dn H1  
 file CDC13 dpr 30  
 ACQUISITION  
 efrq 259.942 de nm  
 tn H1 dm c  
 at 3.744 daf 200  
 np 25992 daeq undefined  
 reph 40000 dres undefined  
 fb 2000 hres 28.0  
 ba 4 texp 57  
 tpar 57 PROCESSING  
 pw 8.0 wfile  
 d1 5.000 proc ft  
 tef 600.0 fh not used  
 nt 16 math f  
 ct 16  
 alock n werr  
 gain 44 wexp  
 il n ent  
 in n  
 sp n  
 ha DISPLAY  
 ap 1400.5  
 wp 1100.5  
 va 144  
 ac 0  
 wc 200  
 hzaw 6.00  
 is 222.99  
 rll 2495.2  
 rfp 2171.6  
 th 12  
 ina 9.054  
 ne cdc ph



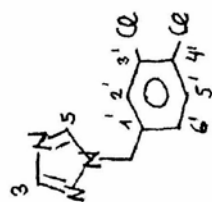
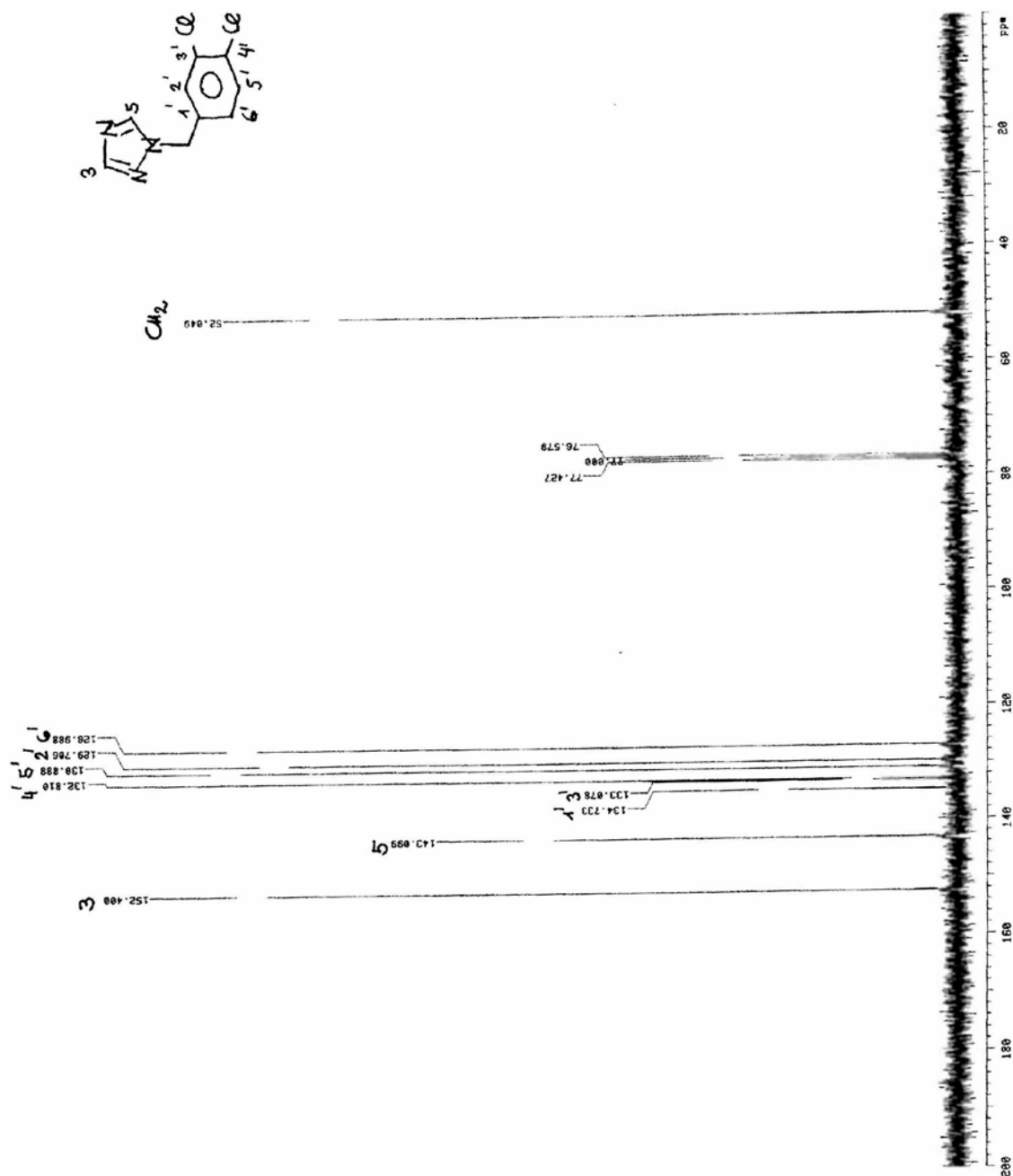
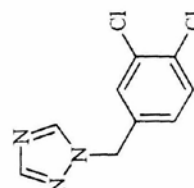


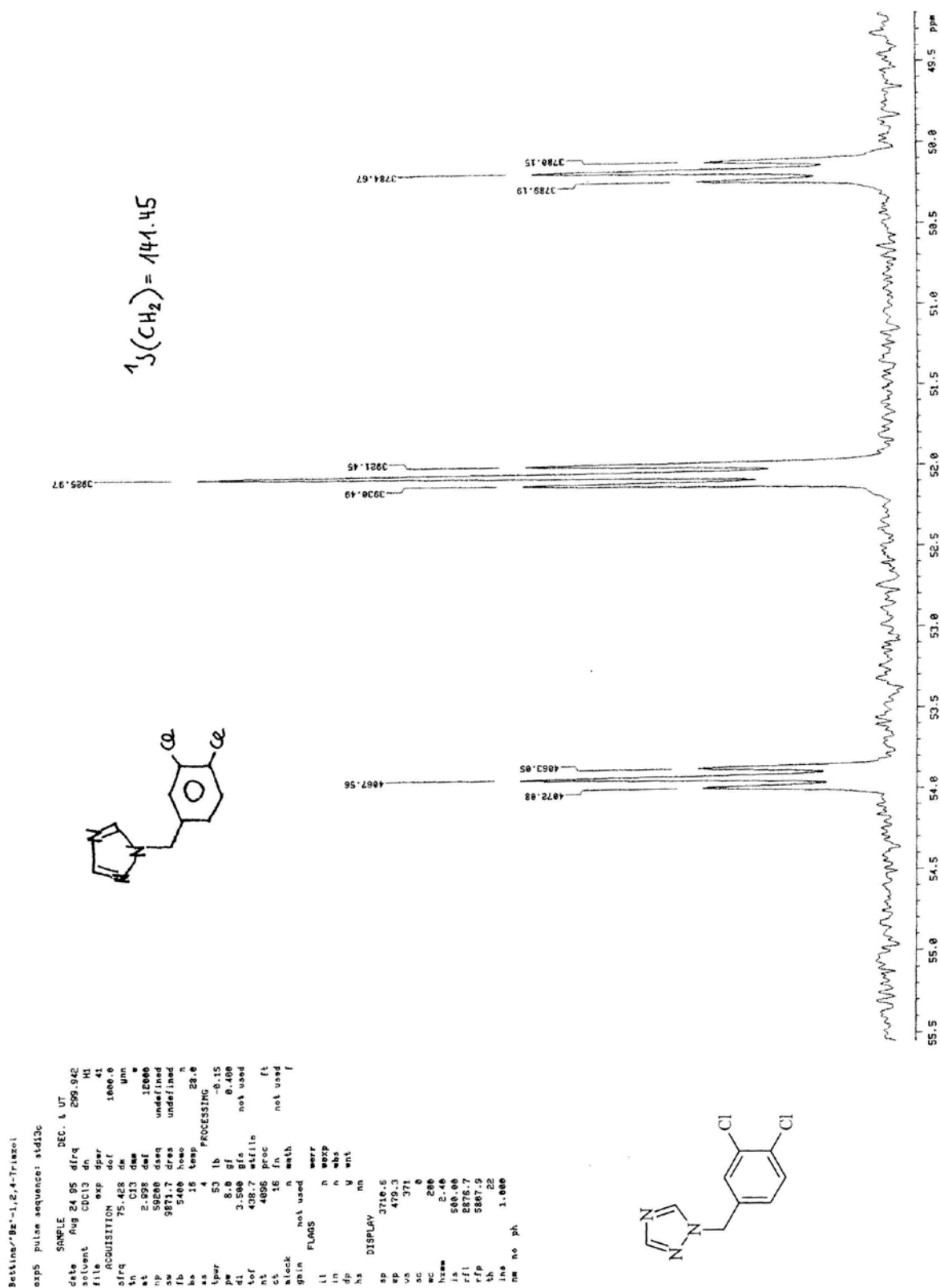


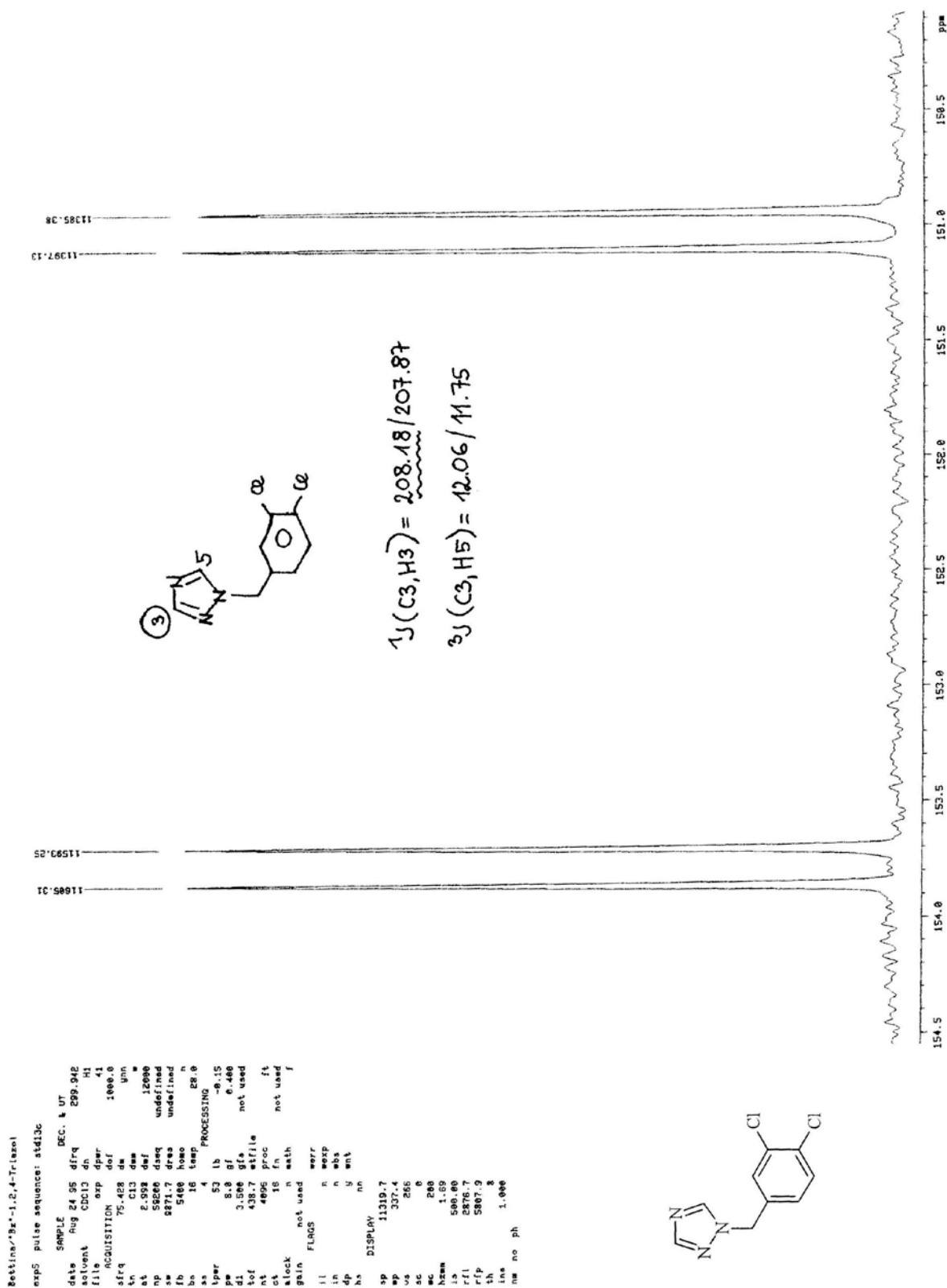
```

Beckman/Bx-1,2,4-Triazol
exp3 pulse sequence: std12c
data Aug 24 95 DEC. 8 UT 200.942
solvent CDC13 dn 41
file exp dper 1800.0
ACQUISITION dof 1800.0
sfrq 75.427 da 1800.0
ln C13 dm 12800
st 1.815 dar undefined
np 59904 dsq undefined
ar 16591.7 drea undefined
fb 9100 homo n
ba 16 temp 28.0 n
ca C 1b PROCESSING 1.00
dper 59 lb 1.00
dper 8.0 at file
dof 1.000 proc fl
ct 0 ln not used f
ct 1024 bath
ct 128
clock n err
gain not used exp
fla05 n ent
ll ln n
dp dp y
ha ha nn
DISPLAY -0.2
pp 15980.0
ac 120
ac 0
mc 200
hazw 75.43
la 500.00
rfl 6630.5
rflp 5887.3
th 9
lms 1.000
nw no ph

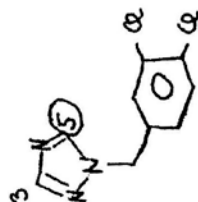
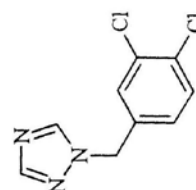
```







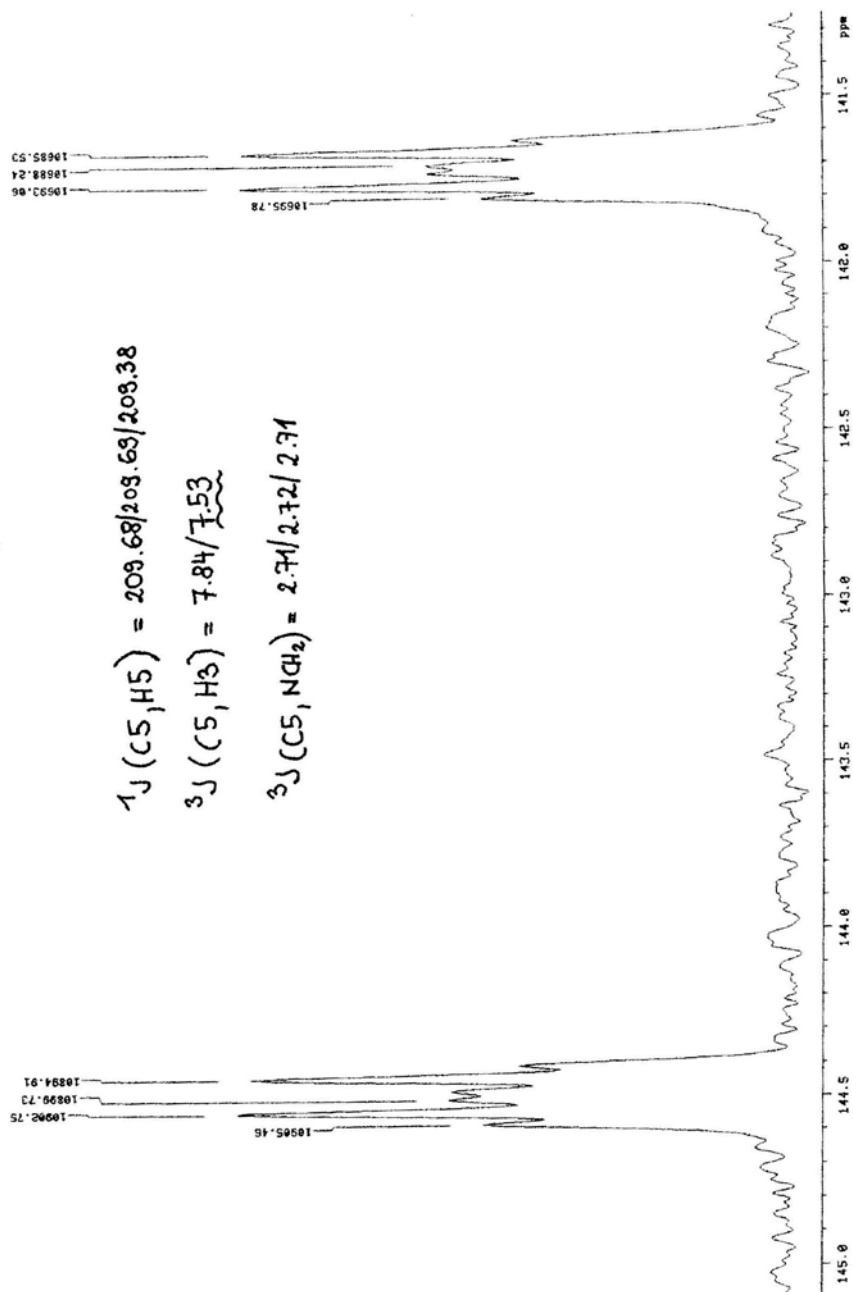
Bettina/Bz-1,2,4-Triazol  
 exp5 pulse sequence: std13c  
 data SAMPLE DEC: 5 UT  
 solvent Aug 24 95 dfrq 250.042  
 file CDC13 4n 4t  
 file exp dpar 4t  
 ACQUISITION  
 afreq 75.423 de 1000.0  
 tn C13 dm ynn  
 at 2.008 daf 12000  
 np 50200 dseq undefined  
 sw 9871.7 dres undefined  
 fb 5400 hoao n  
 ba 16 loop 25.8  
 ss 4  
 PROCESSING  
 bpar 53 lb 0.15  
 ppar 8.2 0.15  
 di 3.530 gfa not used  
 tof 438.7 wtille  
 nt 4056 proc ft  
 ct 16 fn not used  
 atlock n math  
 gain not used  
 FLNDS  
 li n seep  
 in n sba  
 dp y ent  
 ha nn  
 DISPLAY  
 ap 10054.2  
 pp 2500.1  
 vc 482  
 ac 8  
 wc 200  
 hznm 1.45  
 ls 500.00  
 rfi 2576.7  
 rfp 5807.9  
 th 24  
 lna 1.000  
 ne no ph



$$1J(C5, H5) = 209.68/209.63/209.38$$

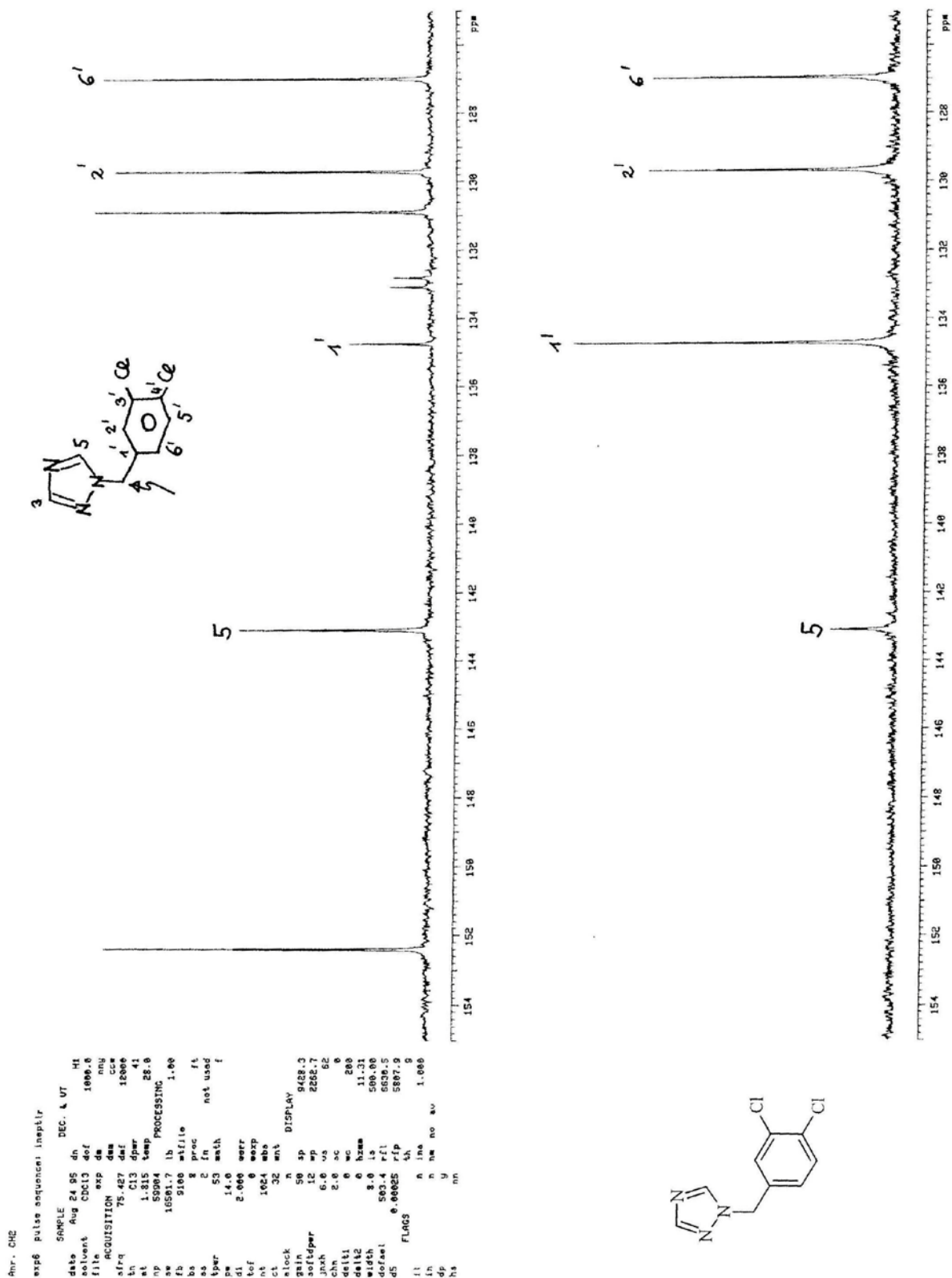
$$3J(C5, H3) = 7.84/7.53$$

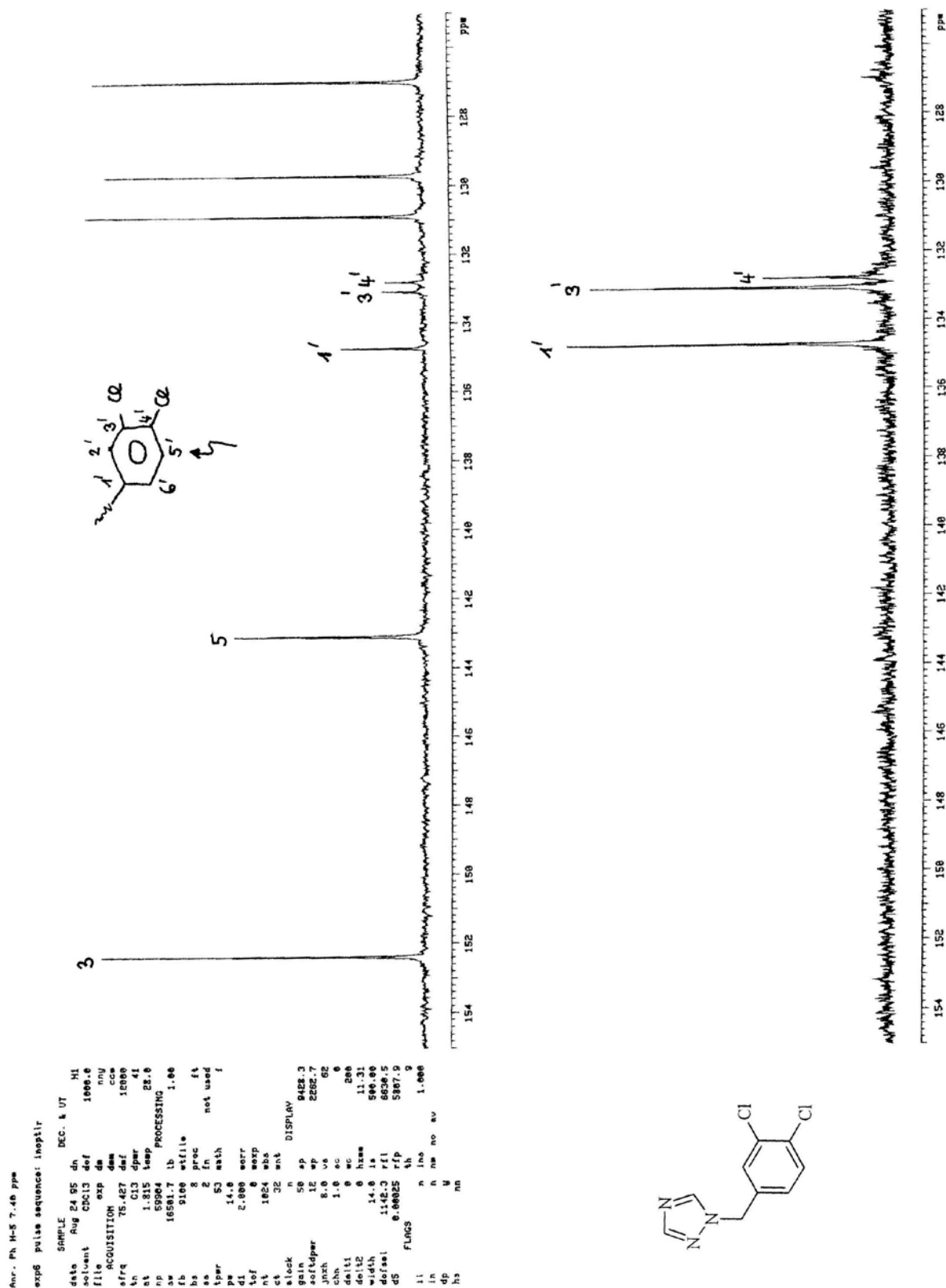
$$3J(C5, NCH_2) = 2.71/2.72/2.71$$

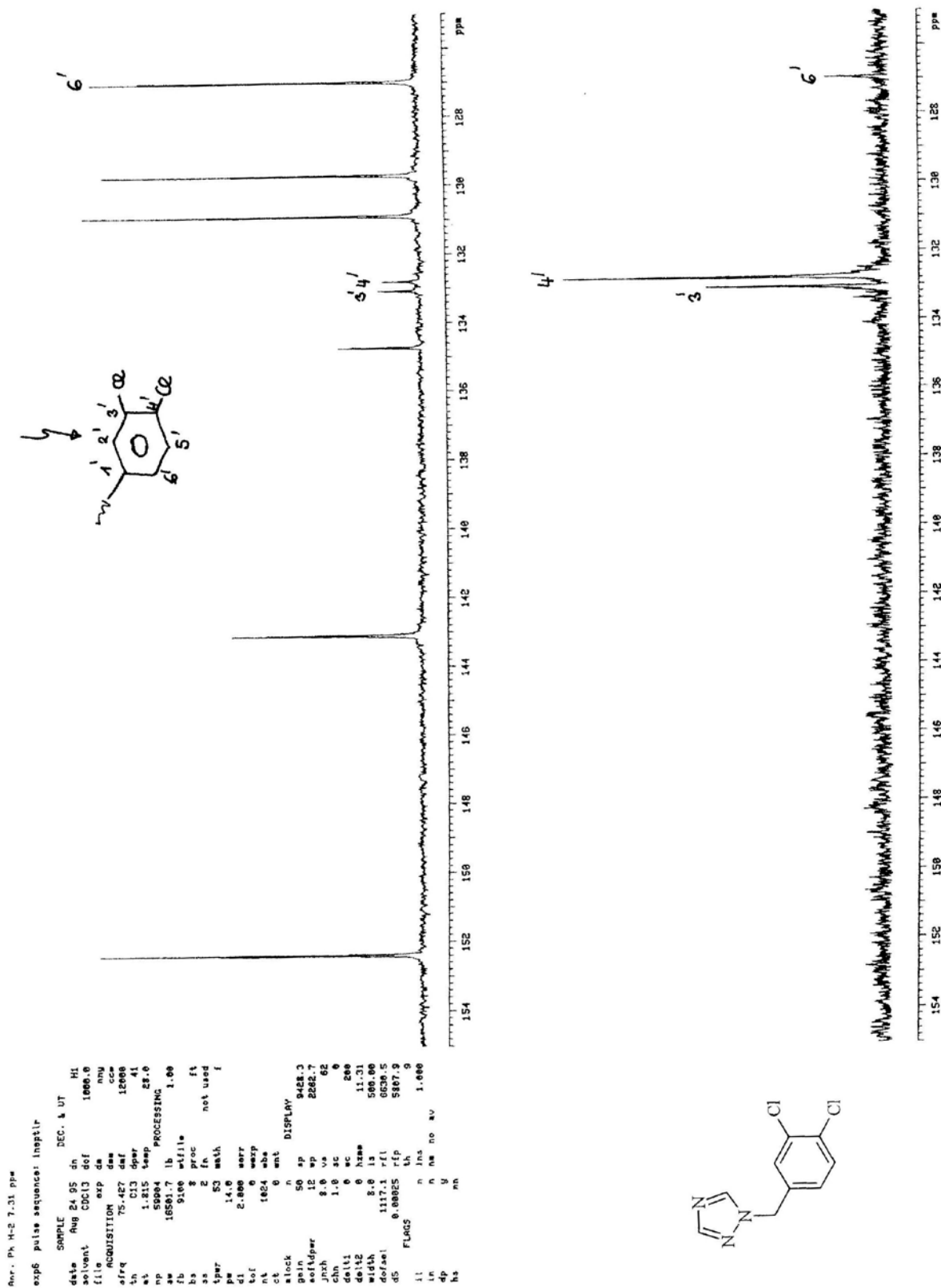


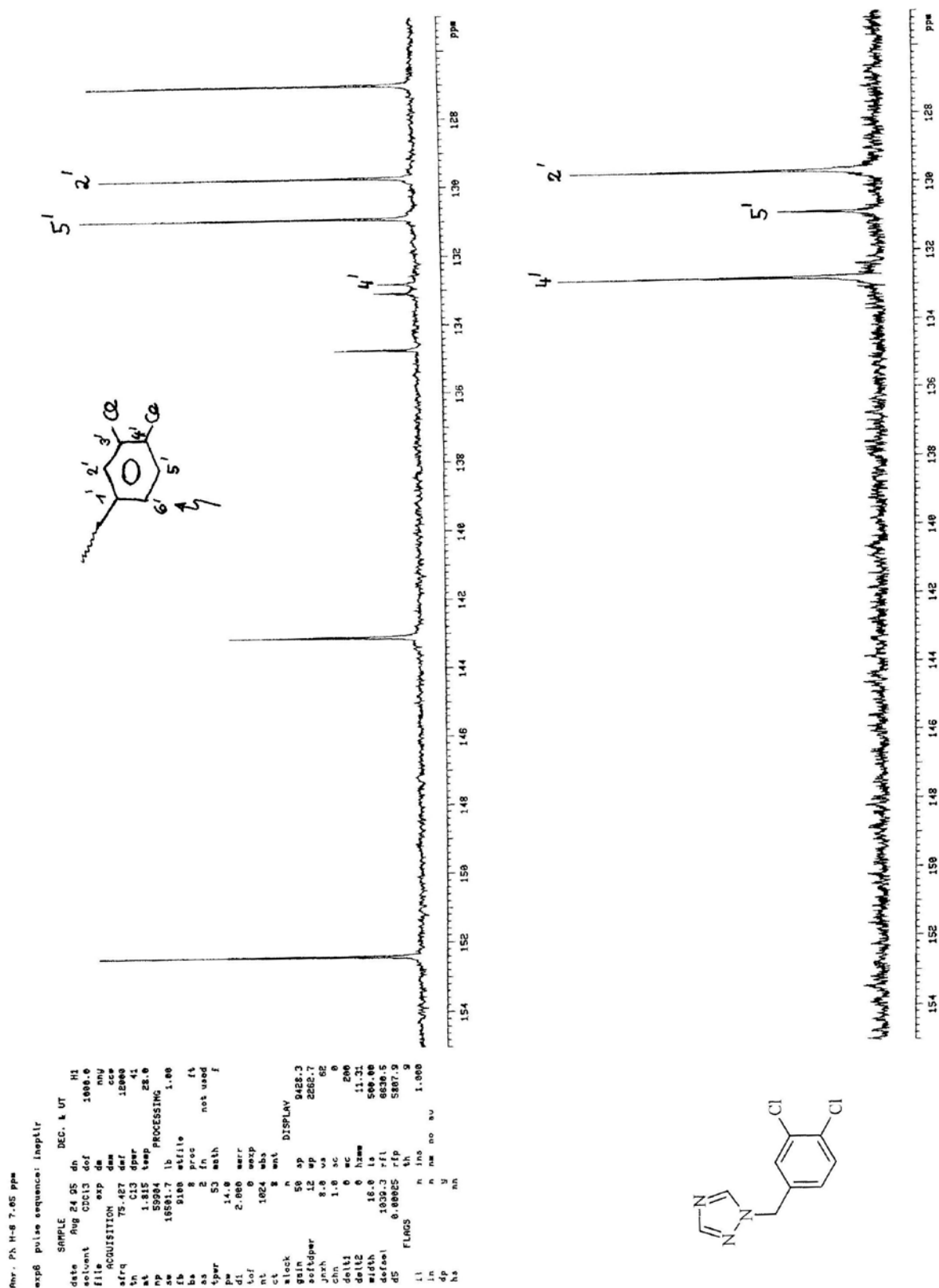


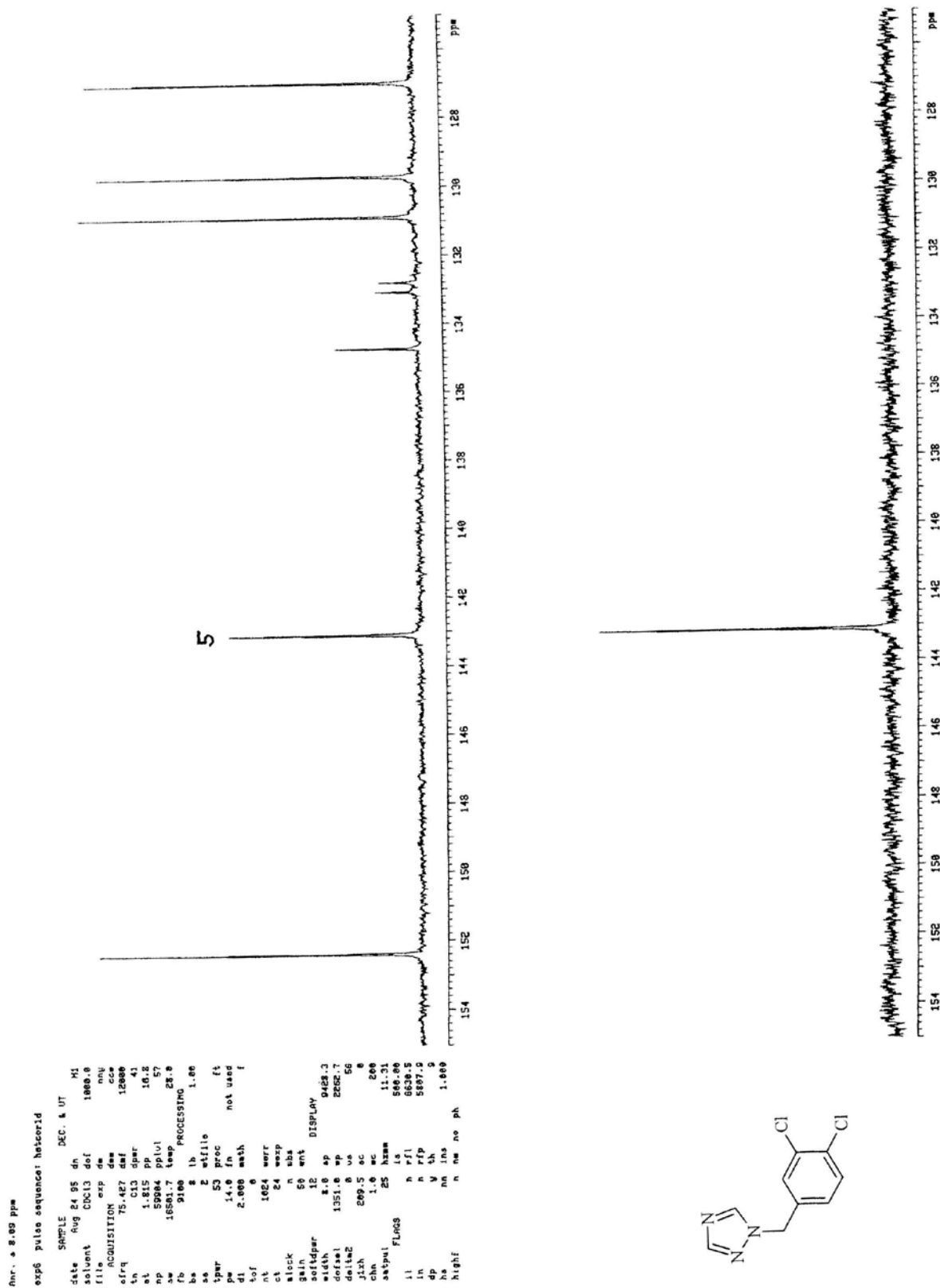


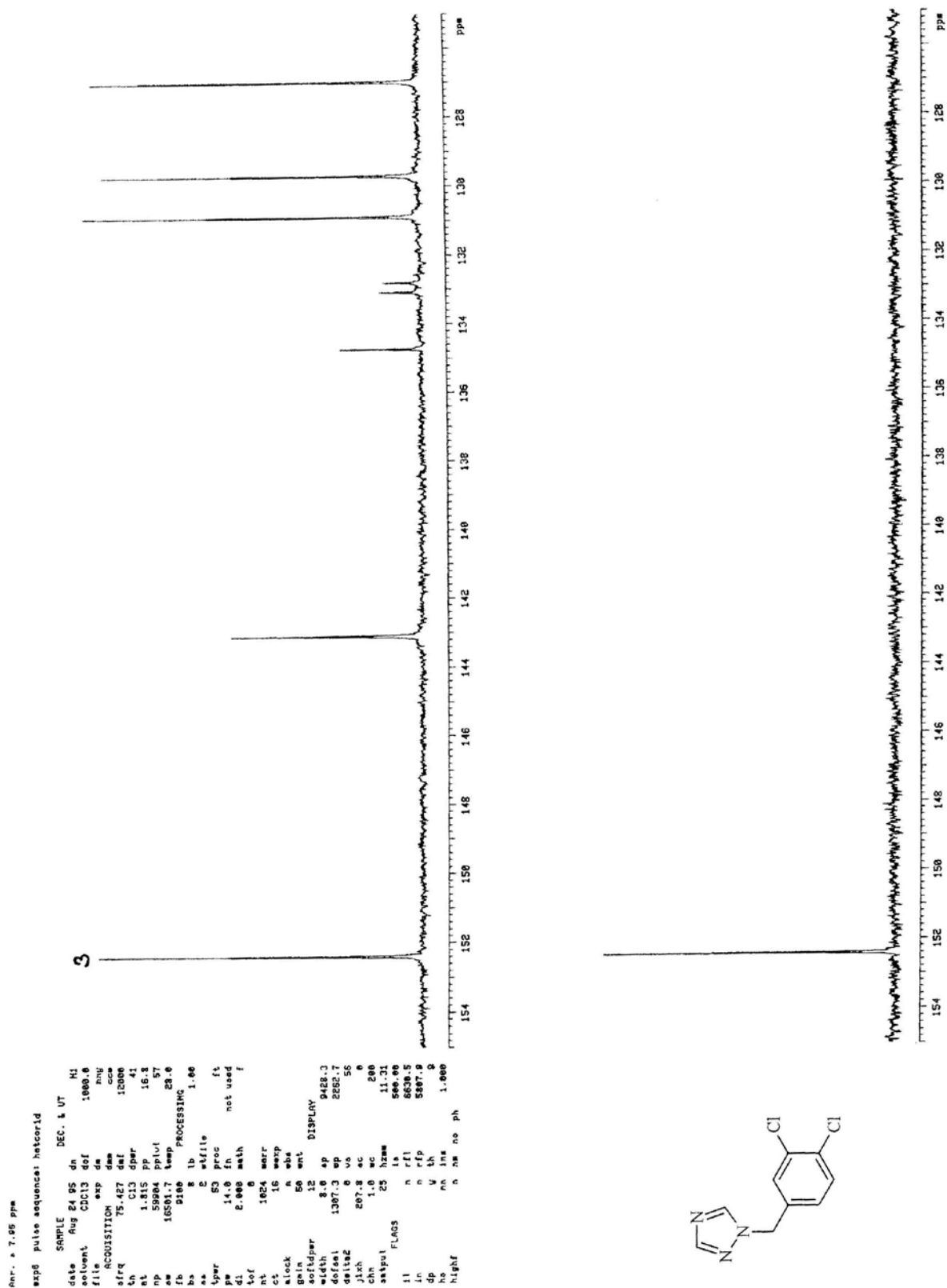






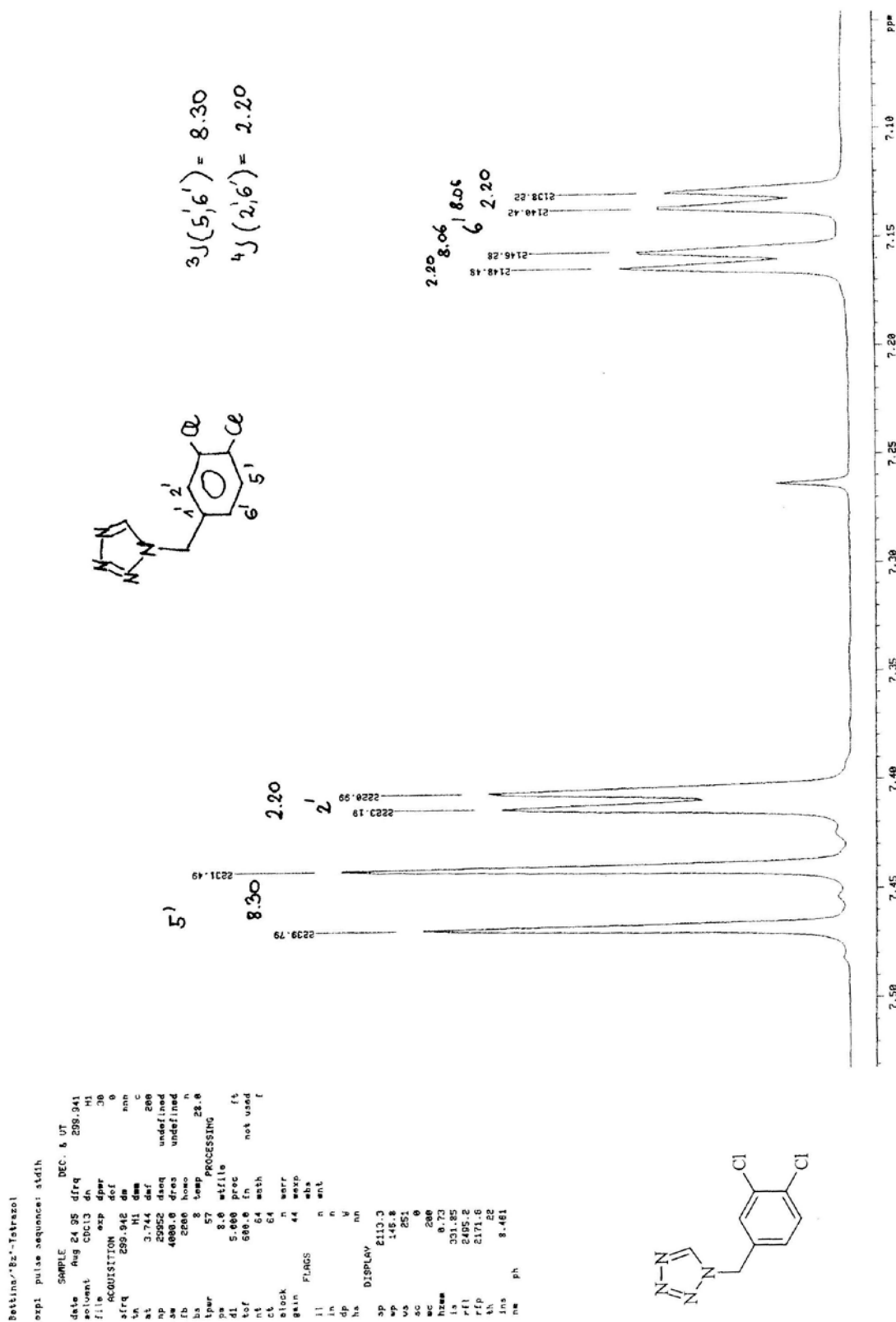


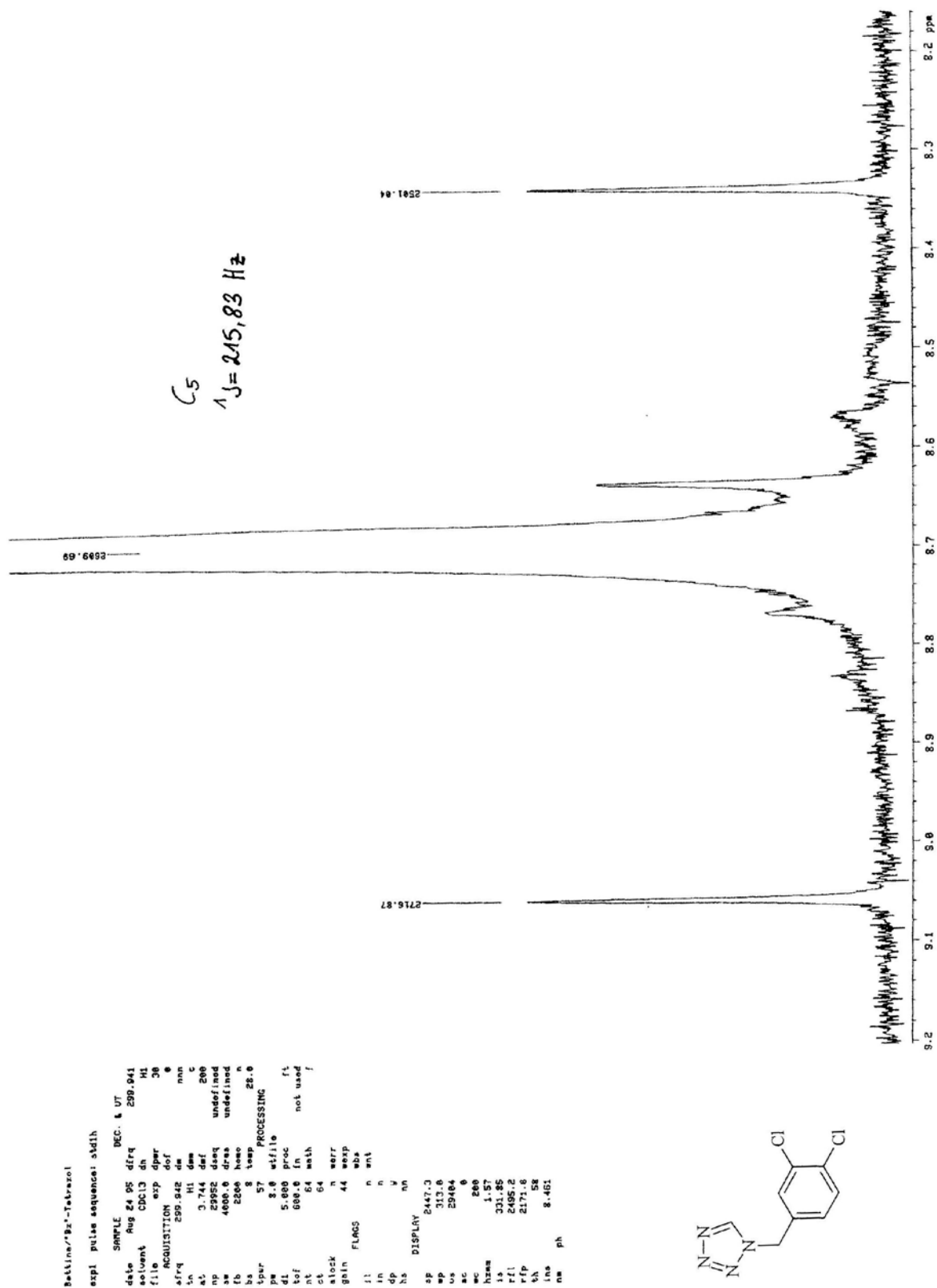








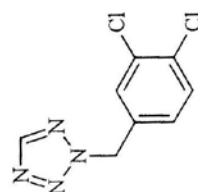
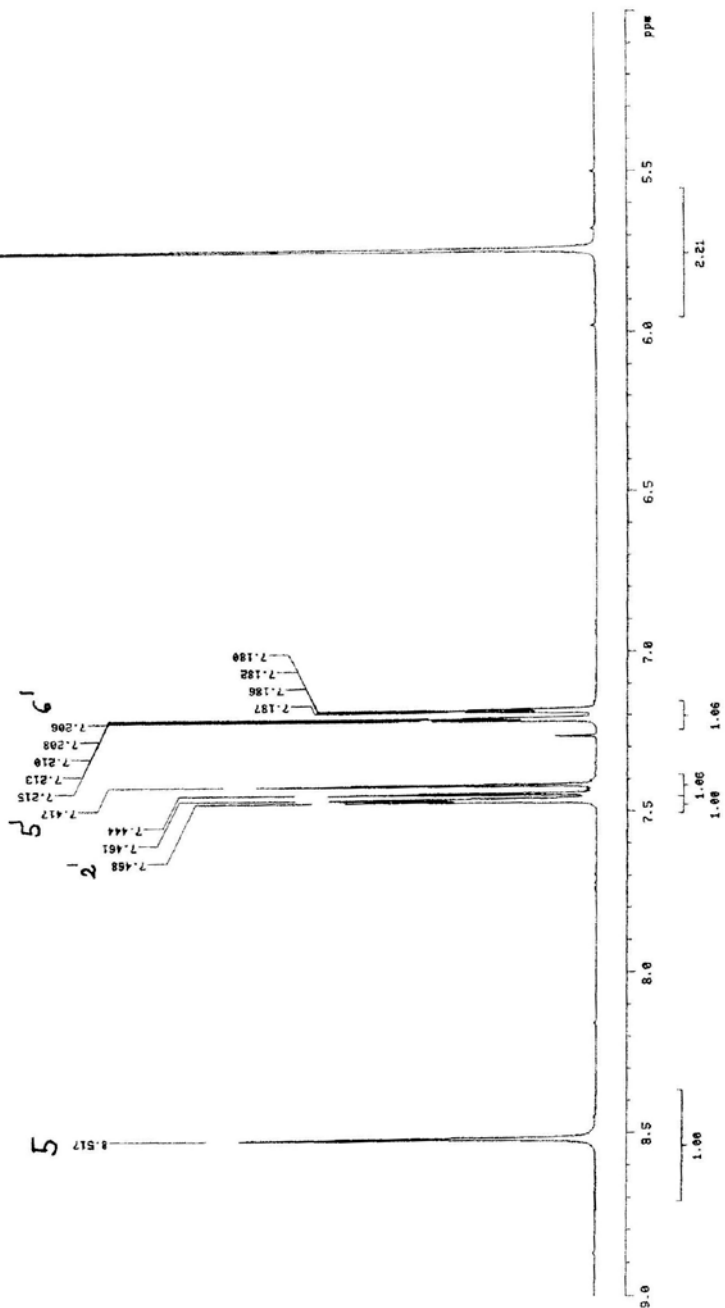
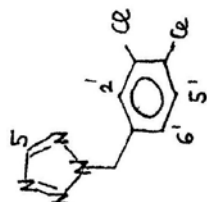








Bettina/Bg-Tetrazol 1/P-subst.  
 exp1 pulan sequence: stdh  
 SAMPLE DEC. & UT  
 date Sep 1 95 dfrq 239.942  
 solvent CDC13 dn HI  
 file exp dfr 20  
 ACQUISITION exp dfr 927.7  
 dfrq 239.942 da nnn  
 tn HI dm c  
 at 3.744 def 200  
 np 23952 dseq undefined  
 pr 4000.0 dseq undefined  
 rs 23952 hseq n  
 bs 28.6  
 57 PROCESSING  
 pw 8.0 atfile  
 dl 5.000 proc tl  
 lof 800.0 fn 65536  
 nt 32 meth f  
 ct 0  
 stack n enr  
 gain 44 wexp  
 flags abs  
 ll n ent  
 in n  
 do u  
 hs nn  
 DISPLAY  
 ap 1490.7  
 wp 1199.7  
 vs 147  
 ac 0  
 ec 200  
 hzms 6.00  
 ls 308.67  
 rfi 2495.2  
 rfp 2171.6  
 th 8  
 lns 12.360  
 nm ph

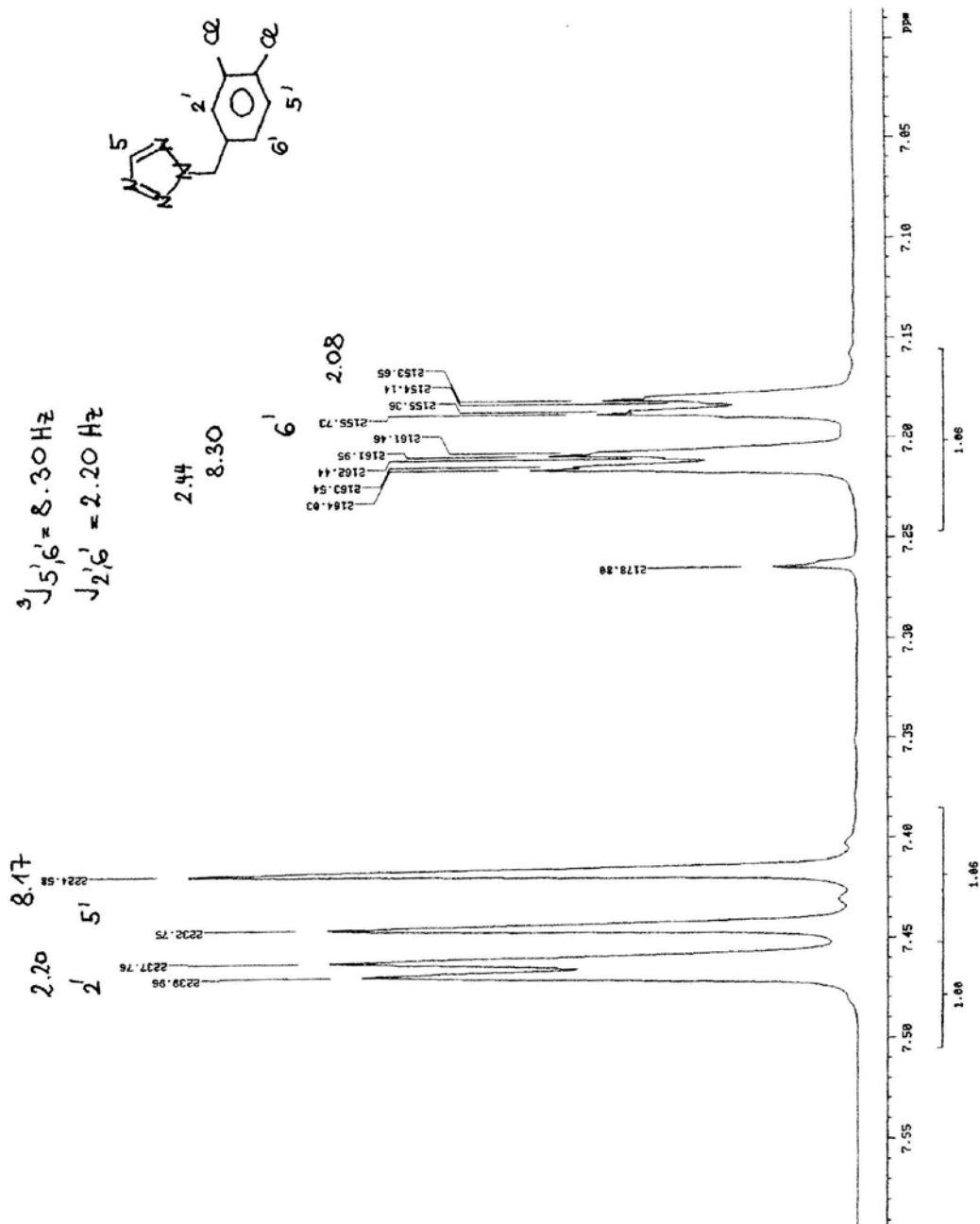
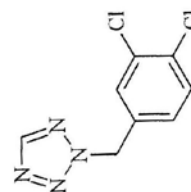


Bettina/92-Tetrazol 1/2-subst.

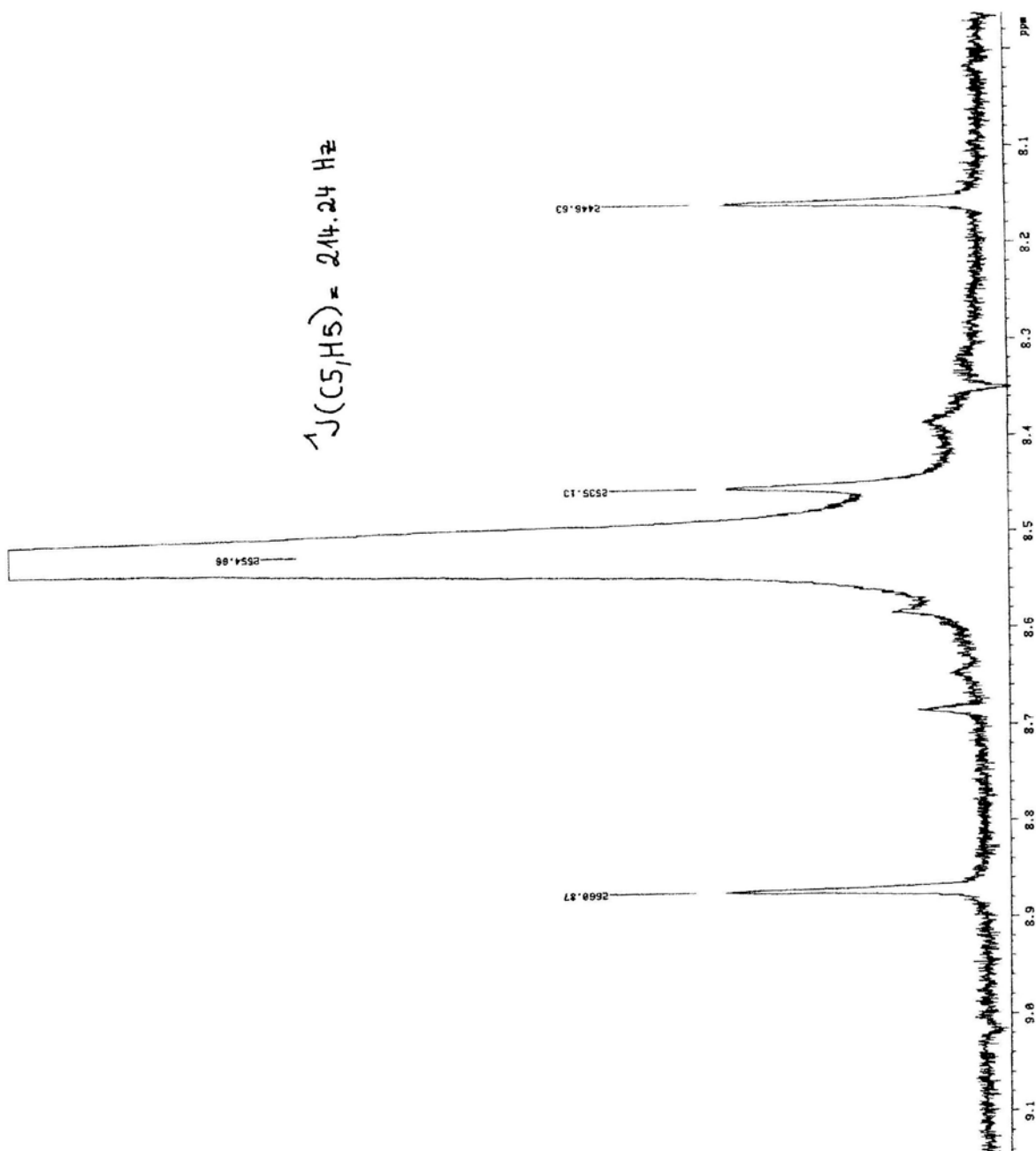
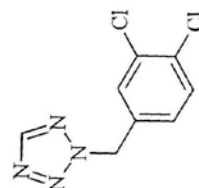
```

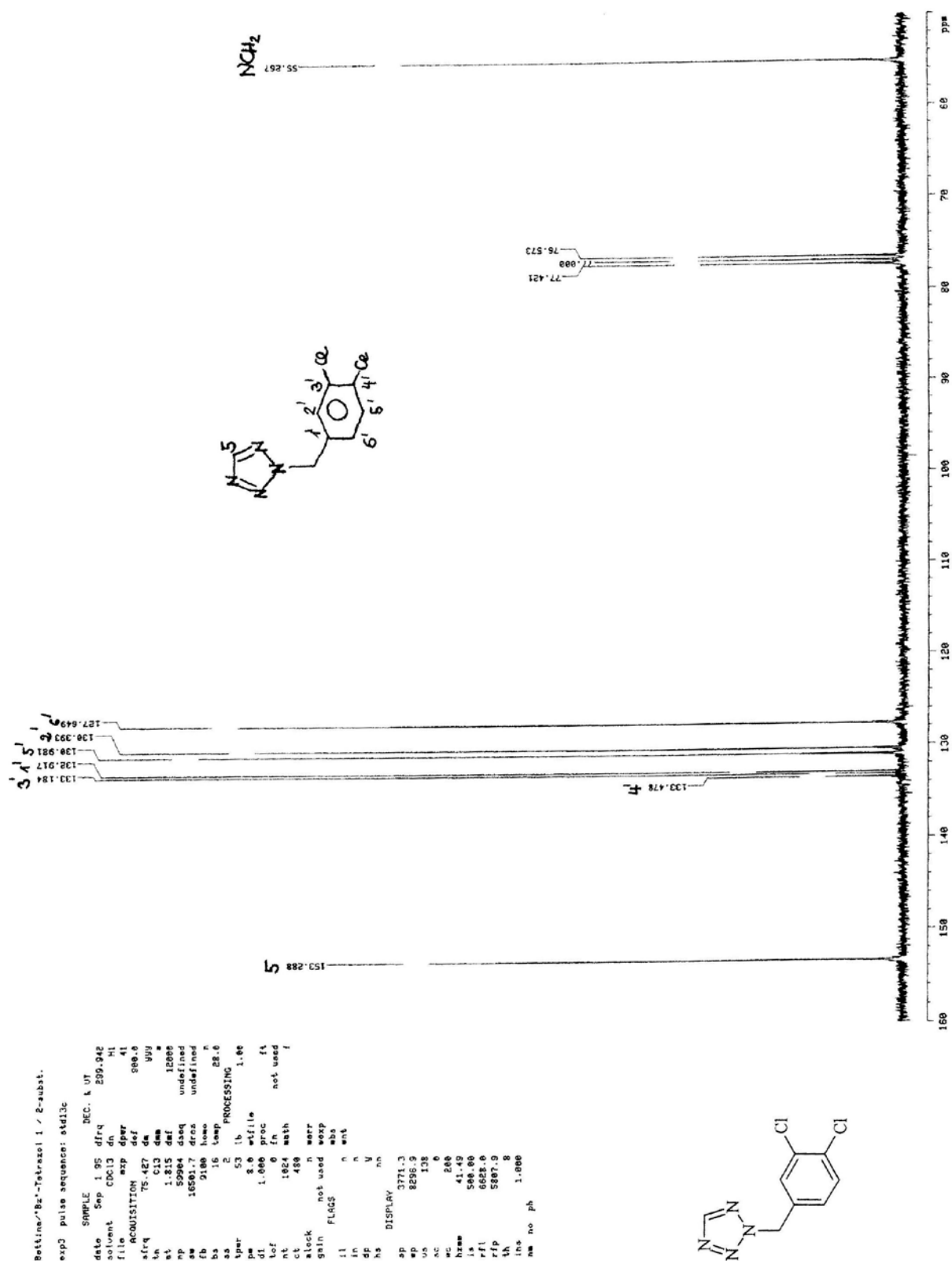
exp1 pulse sequence: stdh
SAMPLE DEC. 4 UT
date Sep 1 95 dfrq 299.942
solvent CCl3 dn H1
f1 1000.0 ddf 927.7
ACQUISITION exp dper 30
f2 299.942 ddf 927.7
f3 299.942 ddf 927.7
f4 299.942 ddf 927.7
f5 299.942 ddf 927.7
f6 299.942 ddf 927.7
f7 299.942 ddf 927.7
f8 299.942 ddf 927.7
f9 299.942 ddf 927.7
f10 299.942 ddf 927.7
f11 299.942 ddf 927.7
f12 299.942 ddf 927.7
f13 299.942 ddf 927.7
f14 299.942 ddf 927.7
f15 299.942 ddf 927.7
f16 299.942 ddf 927.7
f17 299.942 ddf 927.7
f18 299.942 ddf 927.7
f19 299.942 ddf 927.7
f20 299.942 ddf 927.7
f21 299.942 ddf 927.7
f22 299.942 ddf 927.7
f23 299.942 ddf 927.7
f24 299.942 ddf 927.7
f25 299.942 ddf 927.7
f26 299.942 ddf 927.7
f27 299.942 ddf 927.7
f28 299.942 ddf 927.7
f29 299.942 ddf 927.7
f30 299.942 ddf 927.7
f31 299.942 ddf 927.7
f32 299.942 ddf 927.7
f33 299.942 ddf 927.7
f34 299.942 ddf 927.7
f35 299.942 ddf 927.7
f36 299.942 ddf 927.7
f37 299.942 ddf 927.7
f38 299.942 ddf 927.7
f39 299.942 ddf 927.7
f40 299.942 ddf 927.7
f41 299.942 ddf 927.7
f42 299.942 ddf 927.7
f43 299.942 ddf 927.7
f44 299.942 ddf 927.7
f45 299.942 ddf 927.7
f46 299.942 ddf 927.7
f47 299.942 ddf 927.7
f48 299.942 ddf 927.7
f49 299.942 ddf 927.7
f50 299.942 ddf 927.7
f51 299.942 ddf 927.7
f52 299.942 ddf 927.7
f53 299.942 ddf 927.7
f54 299.942 ddf 927.7
f55 299.942 ddf 927.7
f56 299.942 ddf 927.7
f57 299.942 ddf 927.7
f58 299.942 ddf 927.7
f59 299.942 ddf 927.7
f60 299.942 ddf 927.7
f61 299.942 ddf 927.7
f62 299.942 ddf 927.7
f63 299.942 ddf 927.7
f64 299.942 ddf 927.7
f65 299.942 ddf 927.7
f66 299.942 ddf 927.7
f67 299.942 ddf 927.7
f68 299.942 ddf 927.7
f69 299.942 ddf 927.7
f70 299.942 ddf 927.7
f71 299.942 ddf 927.7
f72 299.942 ddf 927.7
f73 299.942 ddf 927.7
f74 299.942 ddf 927.7
f75 299.942 ddf 927.7
f76 299.942 ddf 927.7
f77 299.942 ddf 927.7
f78 299.942 ddf 927.7
f79 299.942 ddf 927.7
f80 299.942 ddf 927.7
f81 299.942 ddf 927.7
f82 299.942 ddf 927.7
f83 299.942 ddf 927.7
f84 299.942 ddf 927.7
f85 299.942 ddf 927.7
f86 299.942 ddf 927.7
f87 299.942 ddf 927.7
f88 299.942 ddf 927.7
f89 299.942 ddf 927.7
f90 299.942 ddf 927.7
f91 299.942 ddf 927.7
f92 299.942 ddf 927.7
f93 299.942 ddf 927.7
f94 299.942 ddf 927.7
f95 299.942 ddf 927.7
f96 299.942 ddf 927.7
f97 299.942 ddf 927.7
f98 299.942 ddf 927.7
f99 299.942 ddf 927.7
f100 299.942 ddf 927.7

```

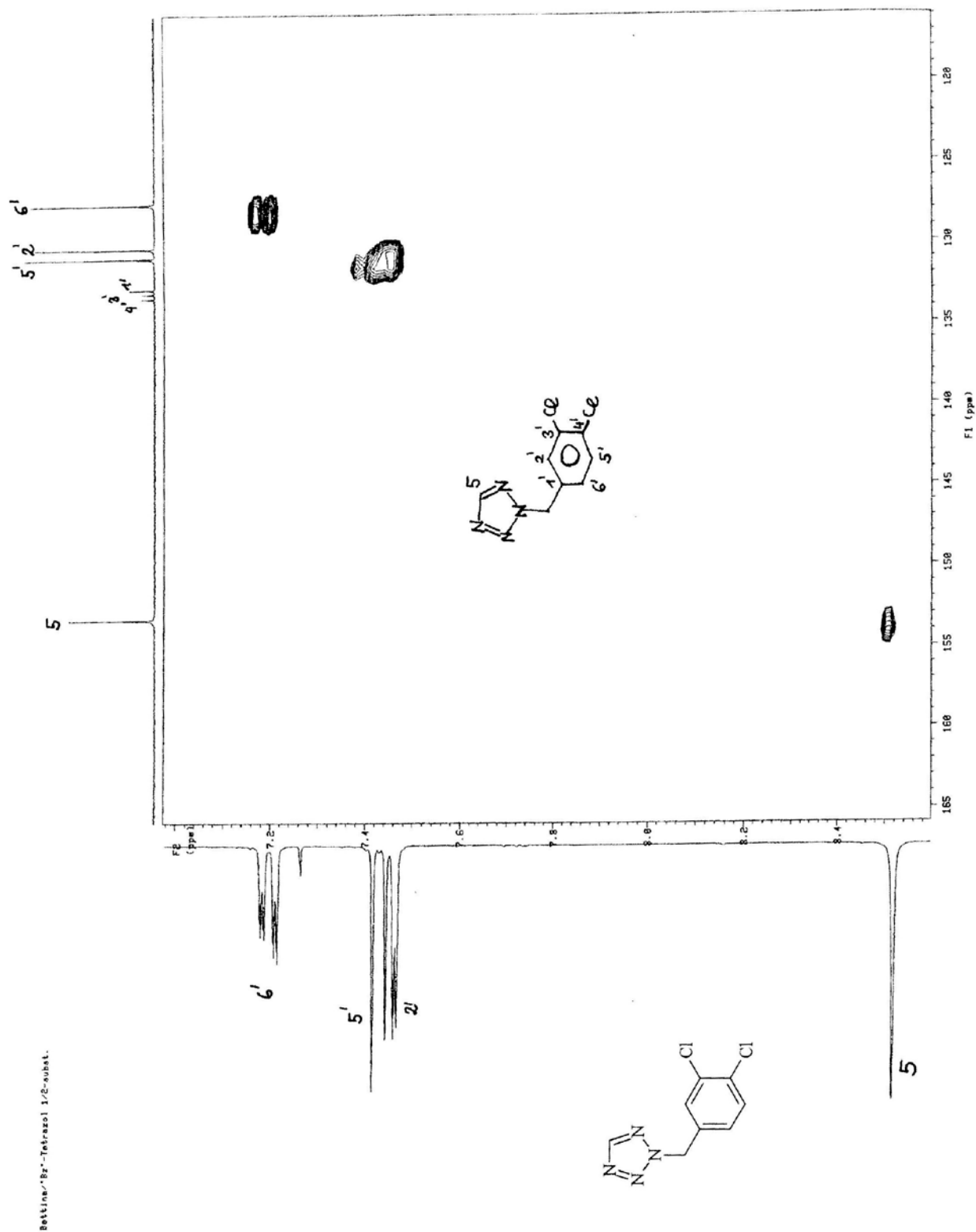


```
expl pulse sequence: stdih
```

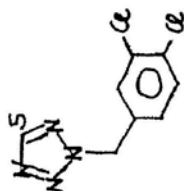
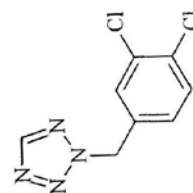
[illegible]



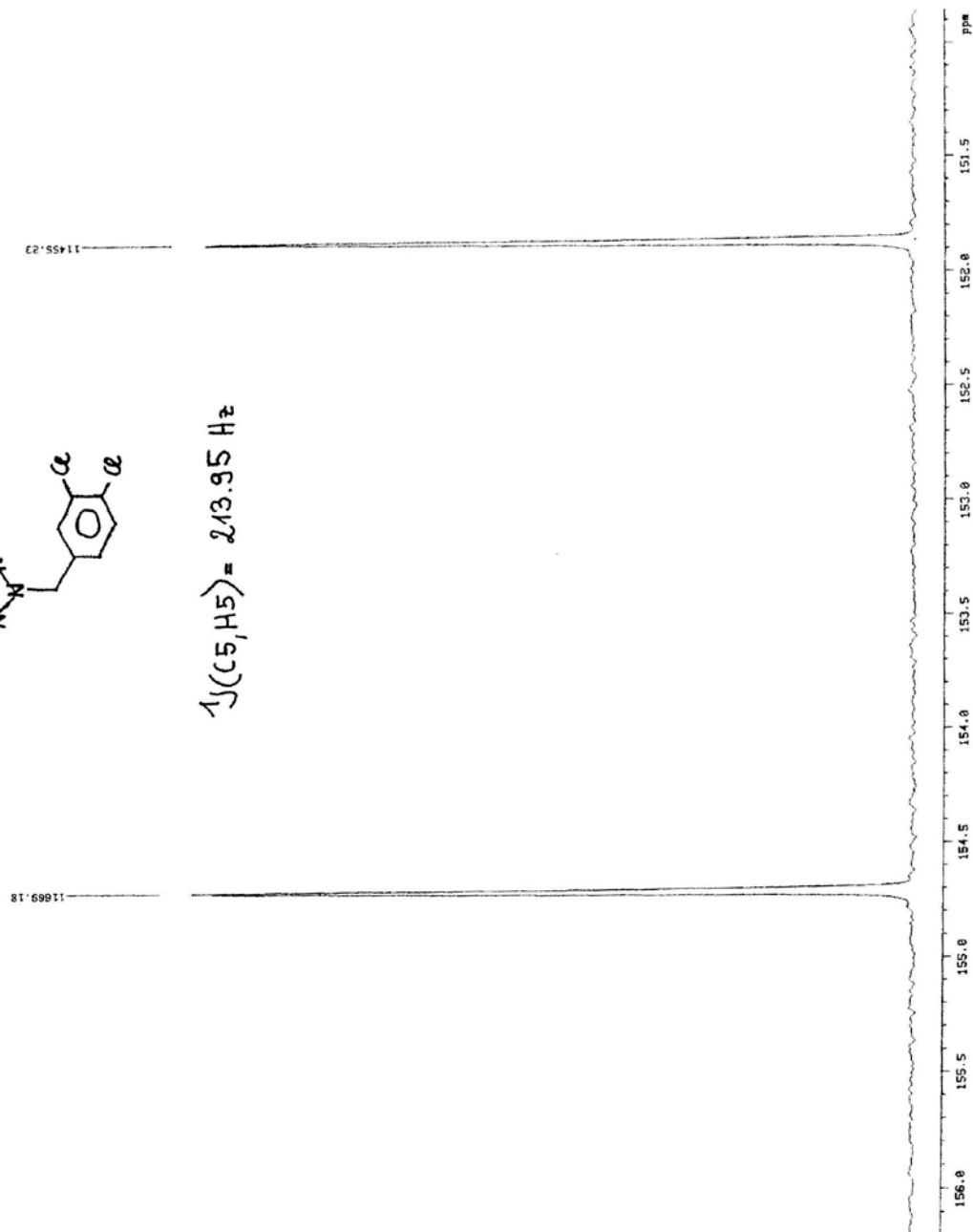


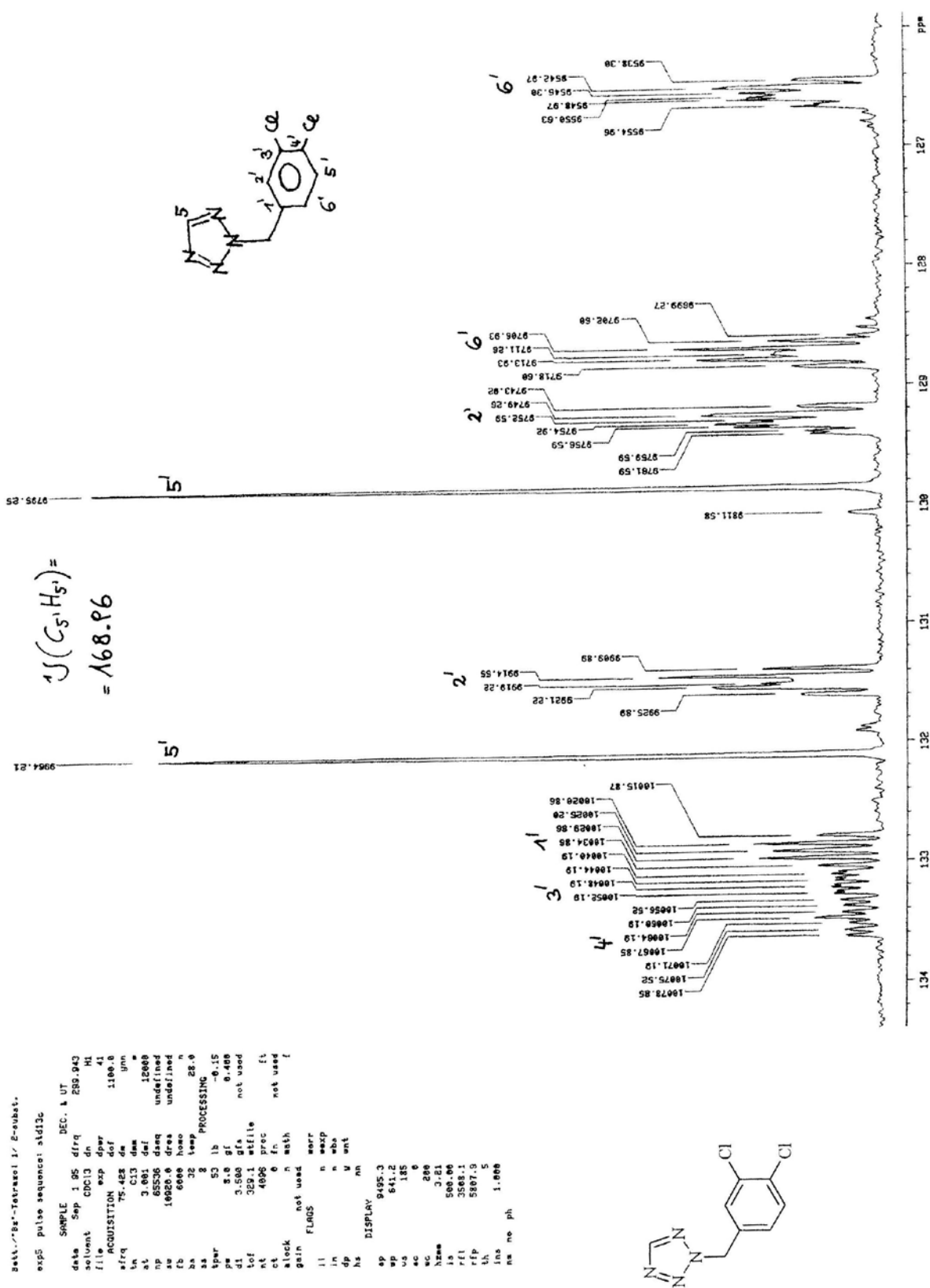


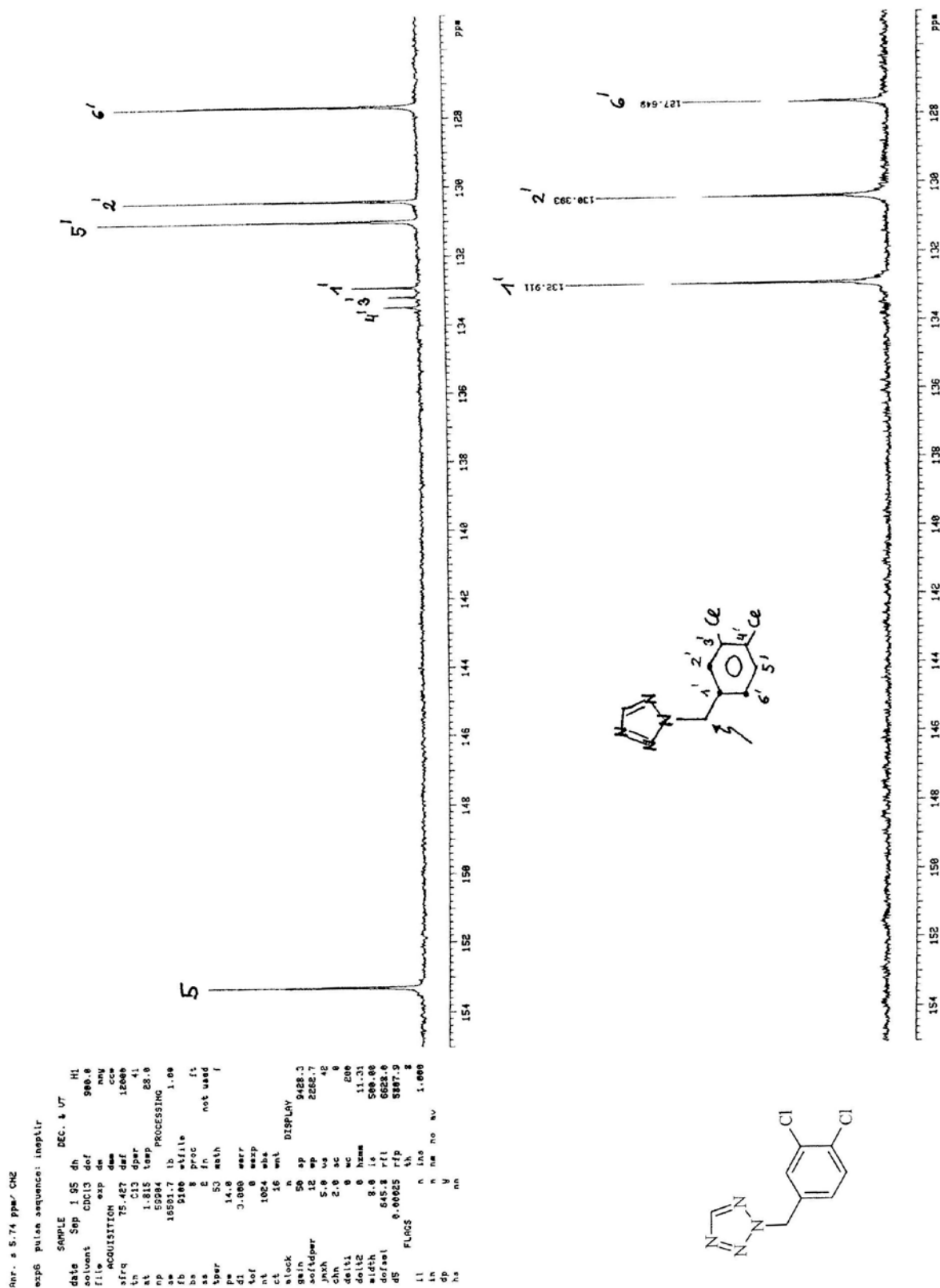
exp5 pulse sequencer atd13c

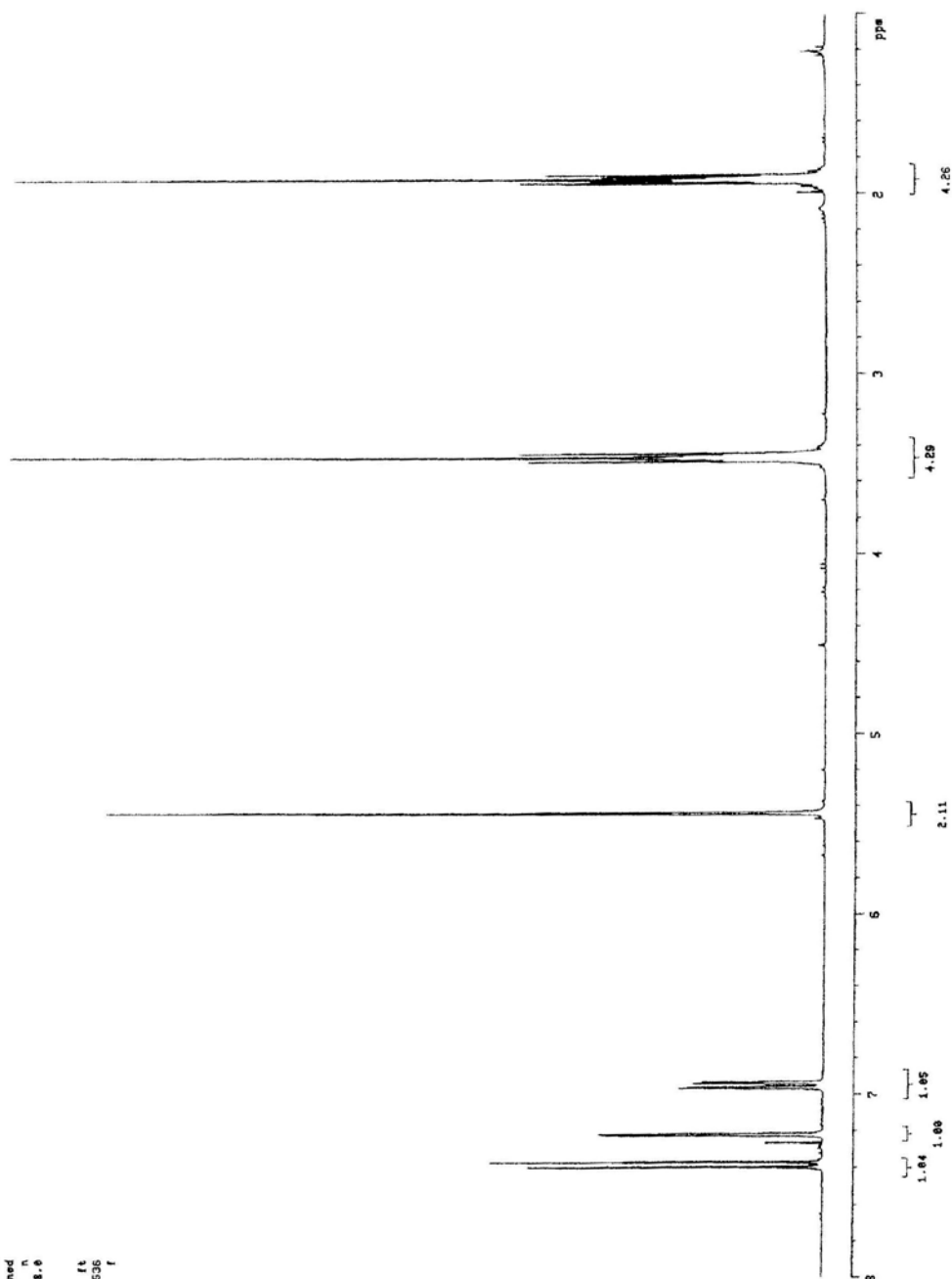
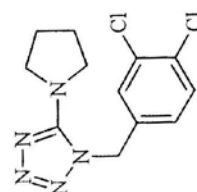
[illegible]

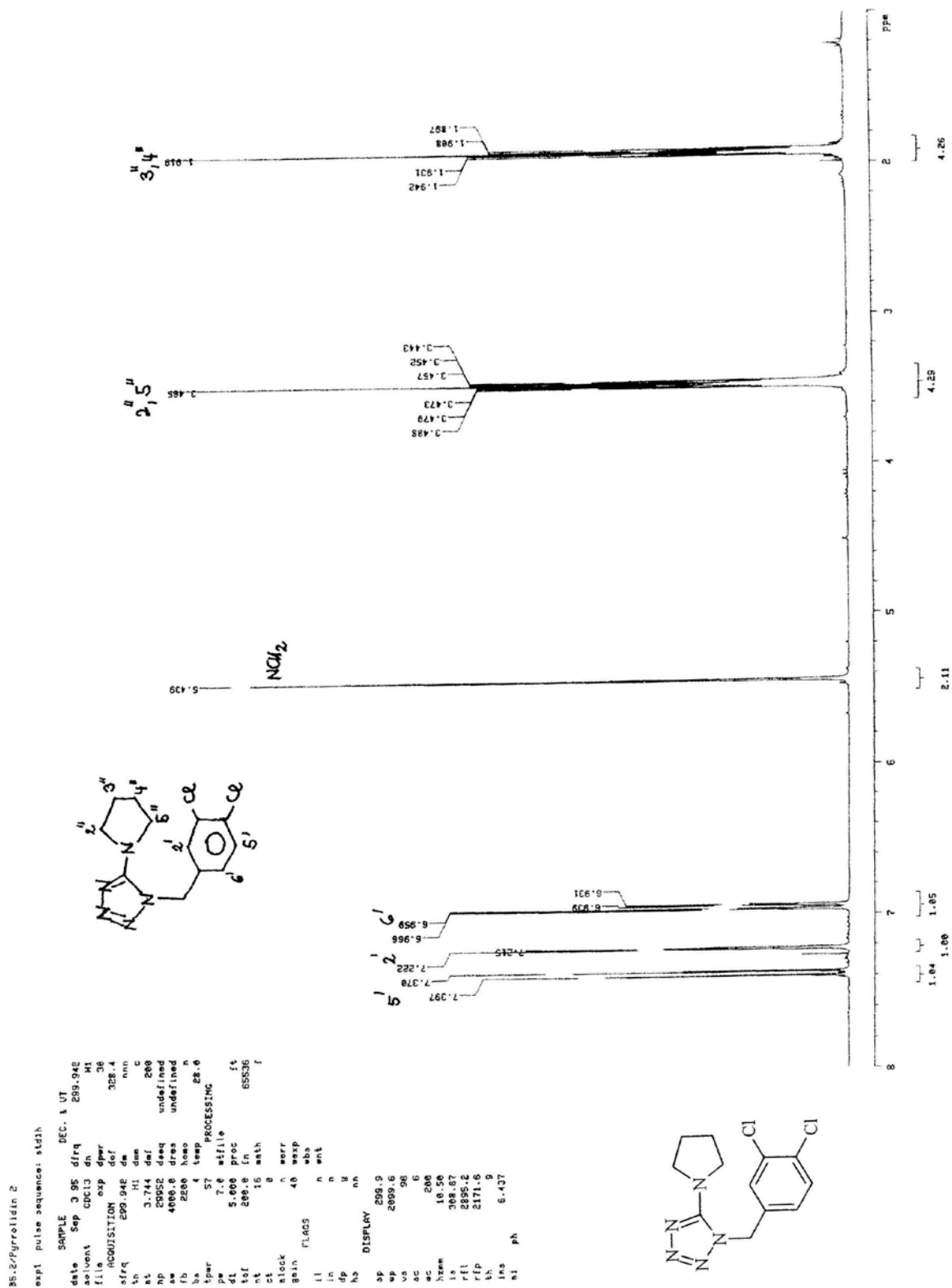
$$J(C5, H5) = 213.95 \text{ Hz}$$

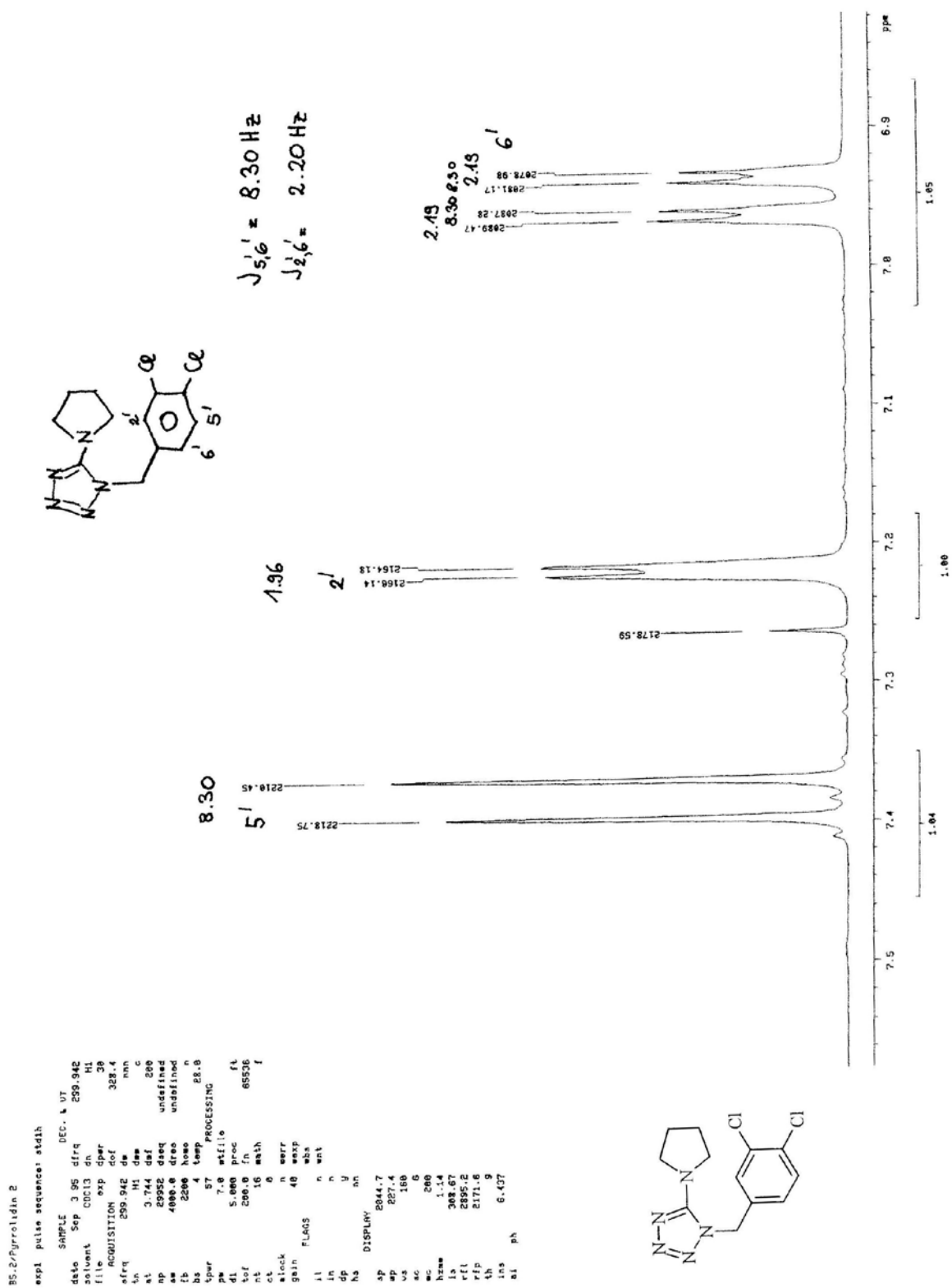


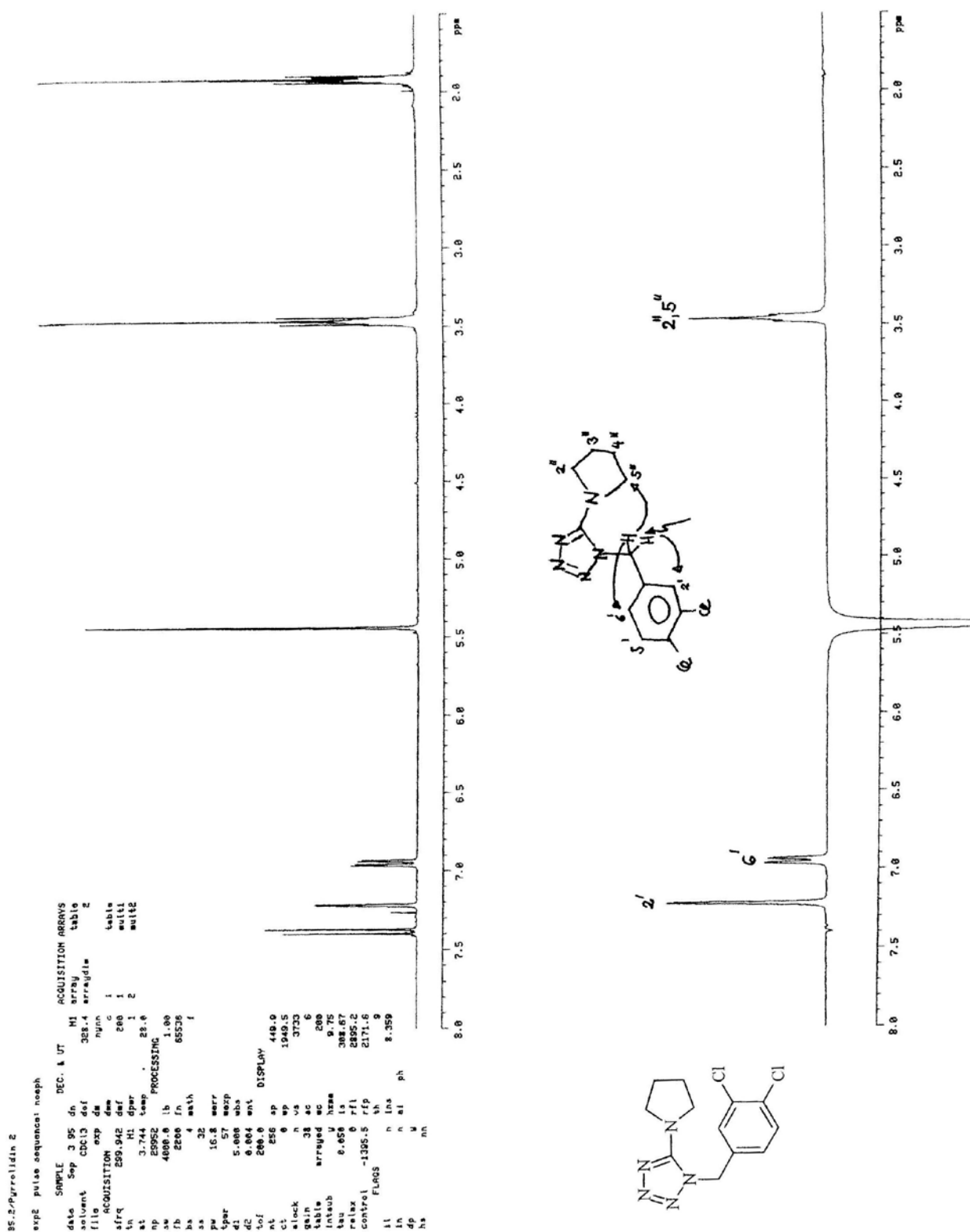




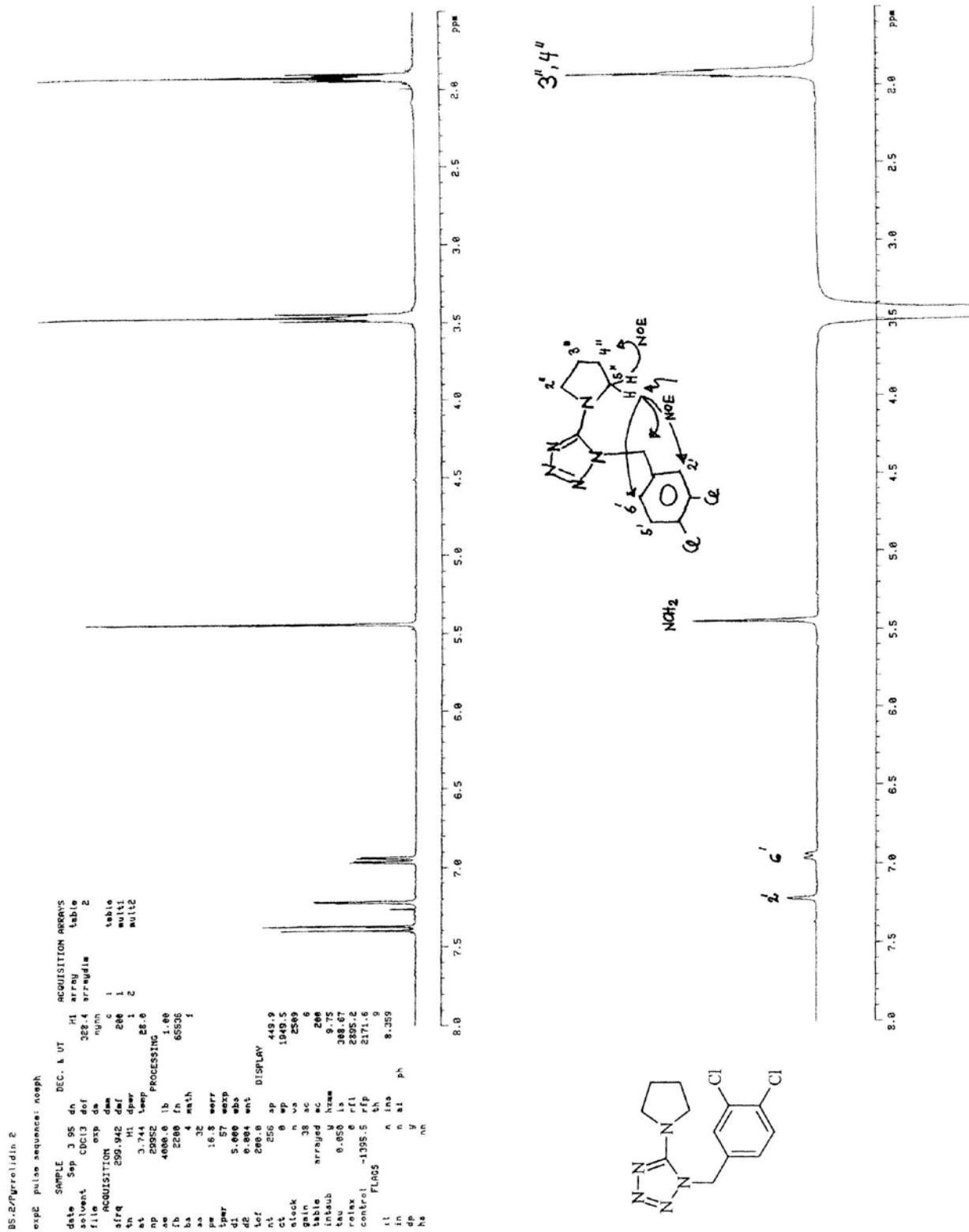


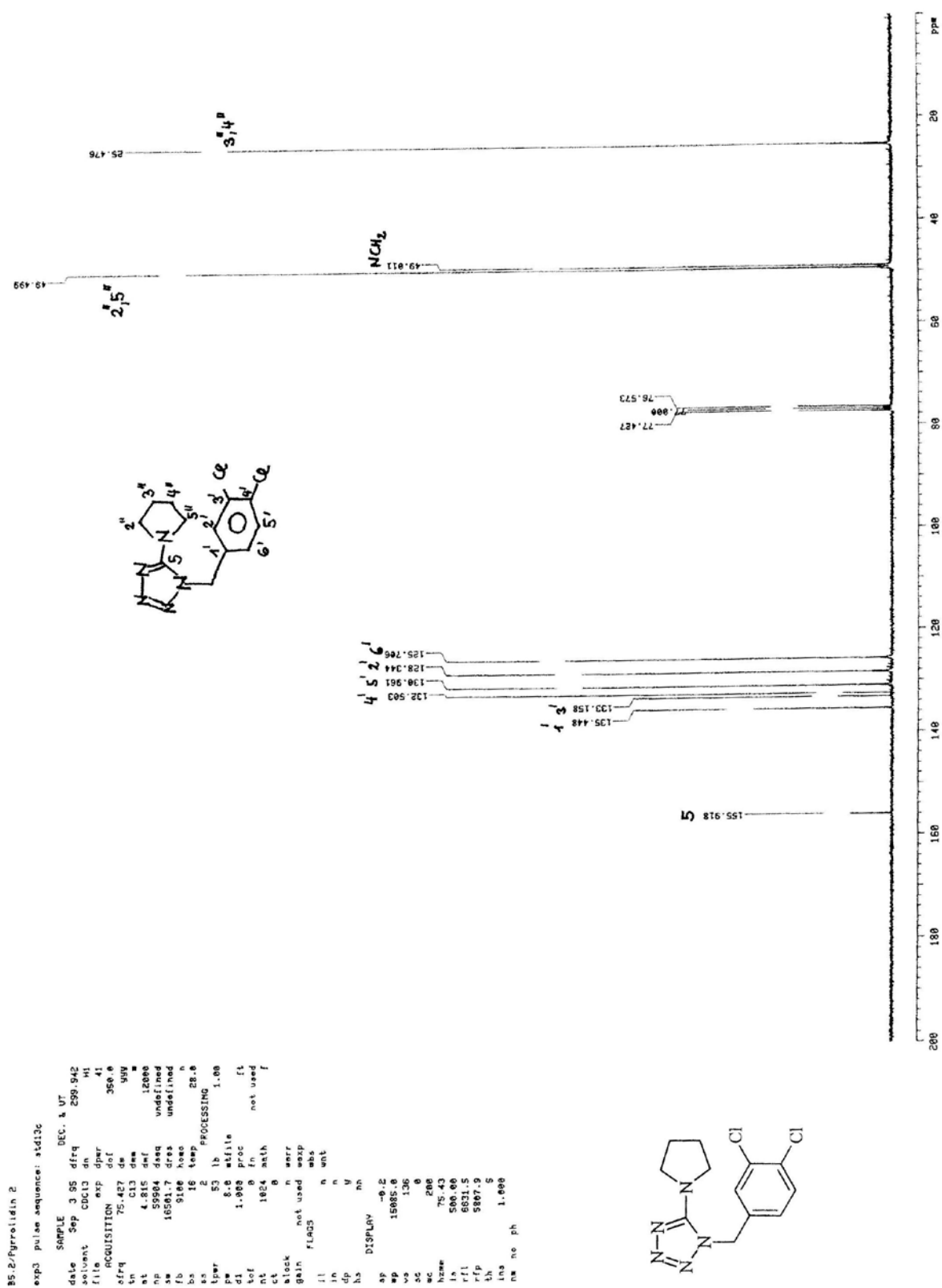




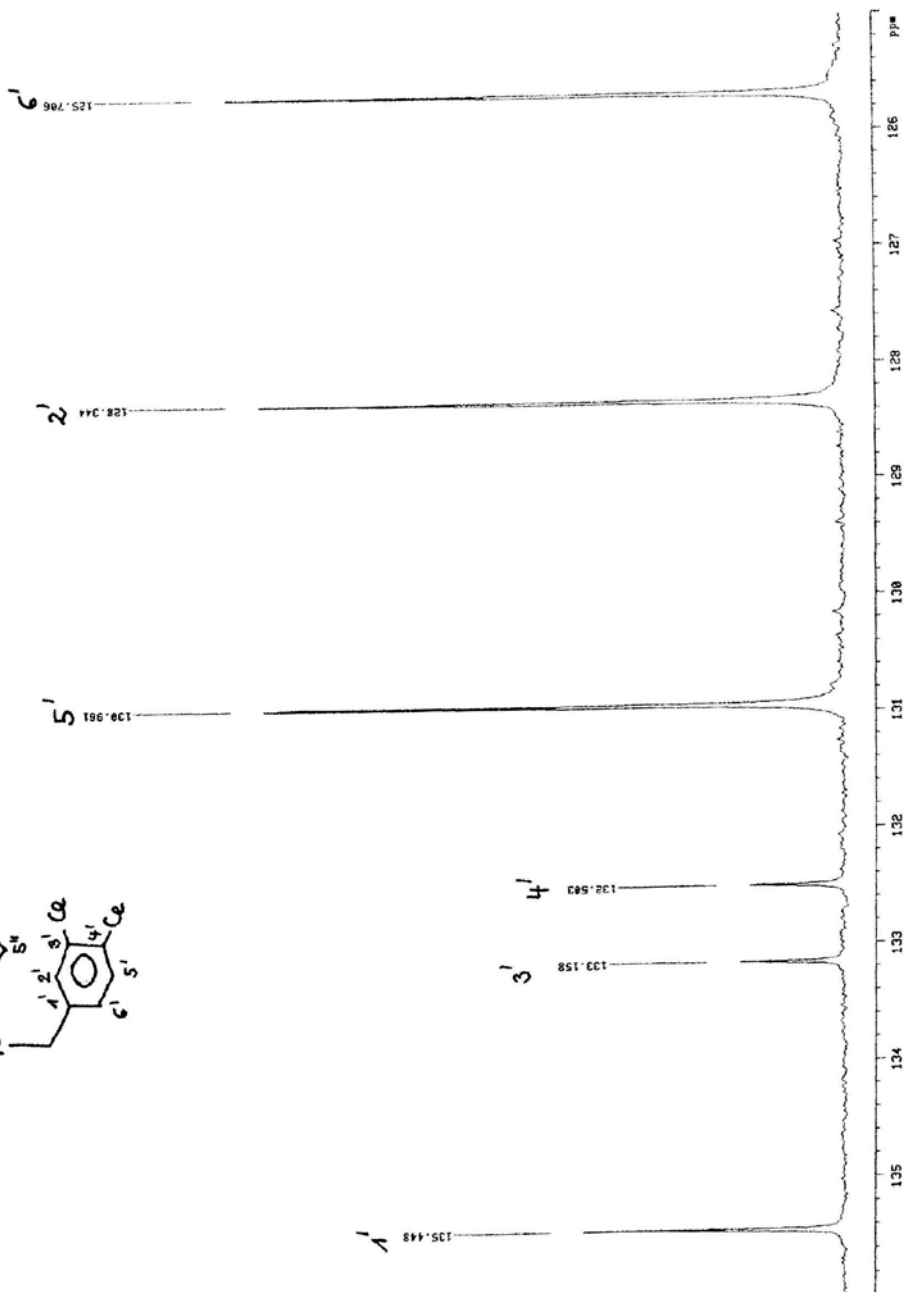
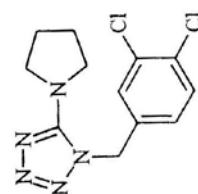
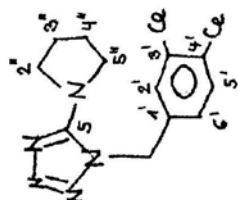




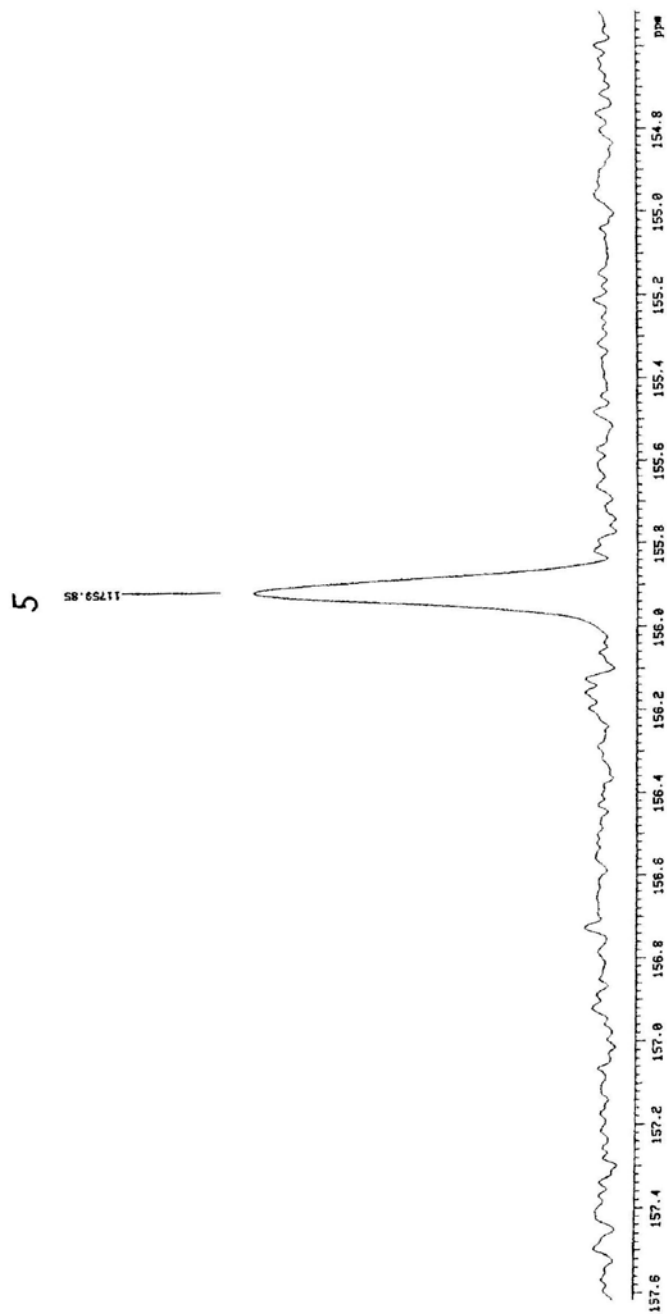
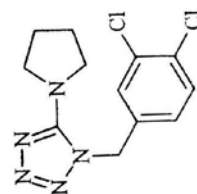


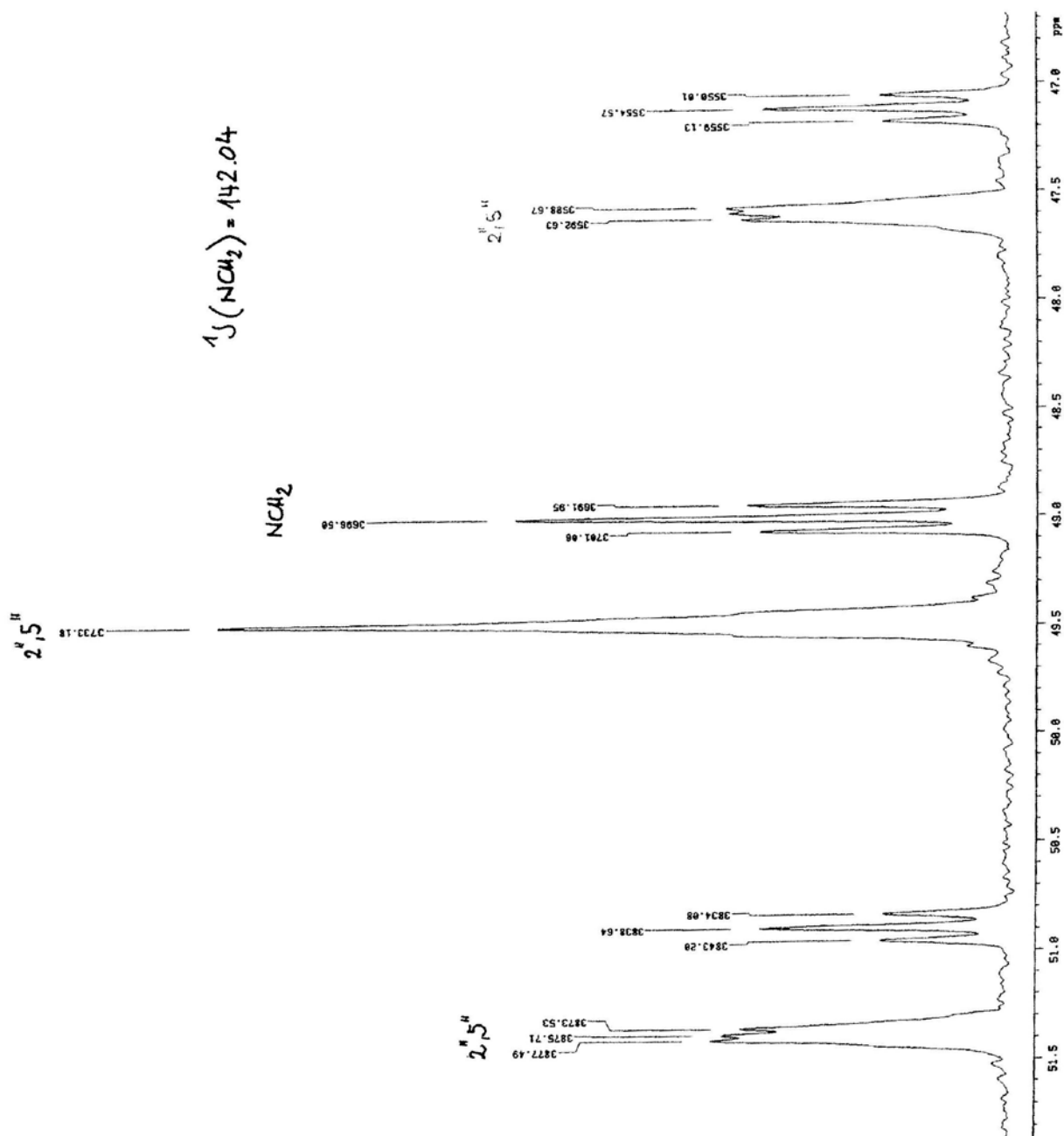
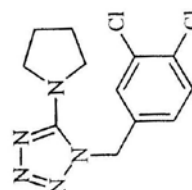


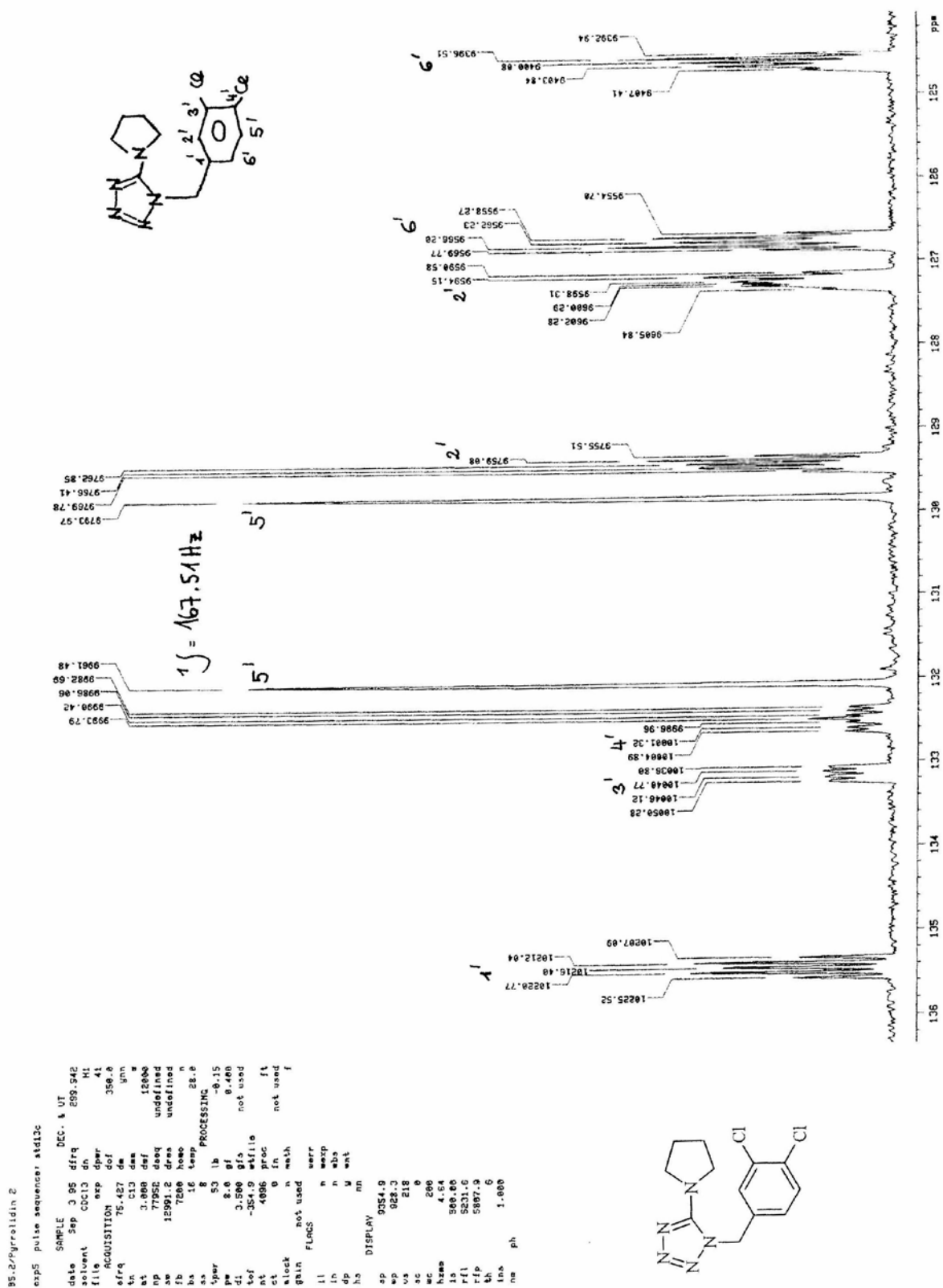
85-2-Pyrolidin 2  
 exp33 pulse sequence: std13c  
 SAMPLE DEC. & VT  
 date Sep 3 05 dfrq 259.942  
 solvent Snp CDCl3 m  
 fillovent Snp dfrq 359.9  
 fillovent Snp dfrq 359.9  
 ACQUISITION exp dfrq 359.9  
 afrq 75.427 dm 999  
 an C13 dm 12000  
 nt 1.815 daf 12000  
 np 59984 dsnq undefined  
 sa 18591.7 drea undefined  
 fb 9100 hoso n  
 bs 16 temp 28.0  
 as 2 PROCESSING  
 tpar 53 lb 1.00  
 pw 8.0 wtille  
 di 1.000 proc ft  
 tef 0 fn not used  
 ct 1024 mth  
 cl 0  
 block 0 warr  
 gain not used warr  
 il n mnt  
 in n  
 dp y  
 ha mn  
 DISPLAY  
 sp 9428.3  
 wp 859.4  
 vs 264  
 sc 0  
 mc 200  
 hnm 4.15  
 hns 599.100  
 rfi 6631.5  
 rfp 5807.9  
 th S  
 lna 1.000  
 me no ph



85.27Pyrrolidin 2  
 exp5 pulse sequence: std13c  
 SAMPLE DEC. & UT  
 date Sep 3 95 dfrq 259.942  
 solvent CDCl3 dn HI  
 file exp ft  
 filenamer 359.4  
 REQUISITION exp dfr 359.4  
 afreq 75.427 da ynn  
 tn C13 dam 12000  
 at 3.000 dar  
 np 77952 dseq undefined  
 sw 15991.2 drec undefined  
 fb 7200 hoso n  
 bs 16 teap 28.0  
 as 8 PROCESSING  
 tper 53 lb -6.15  
 pw 8.0 gf 8.400  
 di 3.500 gfa not used  
 tot -354.3 wfile  
 nt 4896 proc ft  
 ct 6 in not used  
 block not used math  
 gain not used  
 flos n warr  
 ll n warr  
 in n warr  
 dp u ent  
 ha an  
 DISPLAY  
 sp 11654.6  
 wp 233.9  
 vs 342  
 ac 0  
 ec 200  
 hzmm 1.17  
 fa 500.00  
 fl 2531.6  
 rfp 5897.0  
 th 23  
 line 1.000  
 mw ph



[illegible]

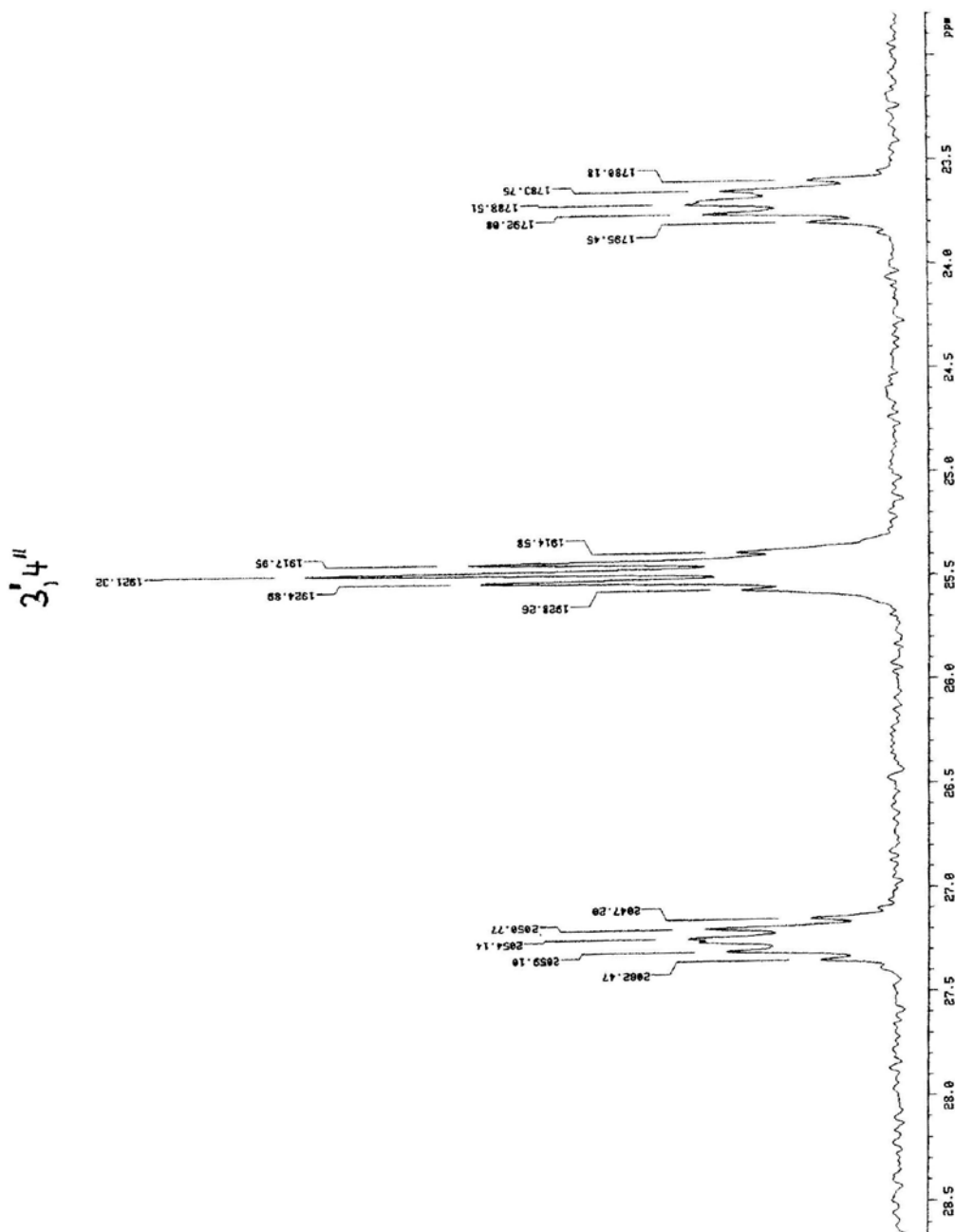
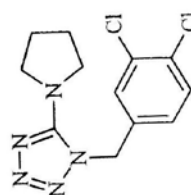


85-2/Pyrrolidin 2  
exp5 pulse sequence: atd13c

```

SAMPLE          DEC. 1 UT
date Sep 3 95 dfrq 259.942
solvent CDCl3 dn H1
file 41
ACQUISITION    exp dpr 41
dfrq 75.427 da 350.0
tn 013 dam ynn
at 3.000 daf 12000
np 77052 daeq undefined
ps 120912 dres undefined
hs 7200 hosc n
ba 16 temp 28.0
sa 8 temp PROCESSING -0.15
tpr 53 lb 0.480
pw 8.0 pf 0.480
d1 3.500 gfo not used
tof -354.0 wfile
nt 4898 prec ft
ct 0 fn not used
f
stack not used
gain not used
FLACS
ll n wexp
in n eba
dp y wnt
ha nh
DISPLAY
sp 1719.5
ap 442.7
vc 218
ac 0
wc 200
hzaw 2-21
ia 500.00
rfl 5231.6
rpf 5007.9
th 6
ins 1.000
na ph

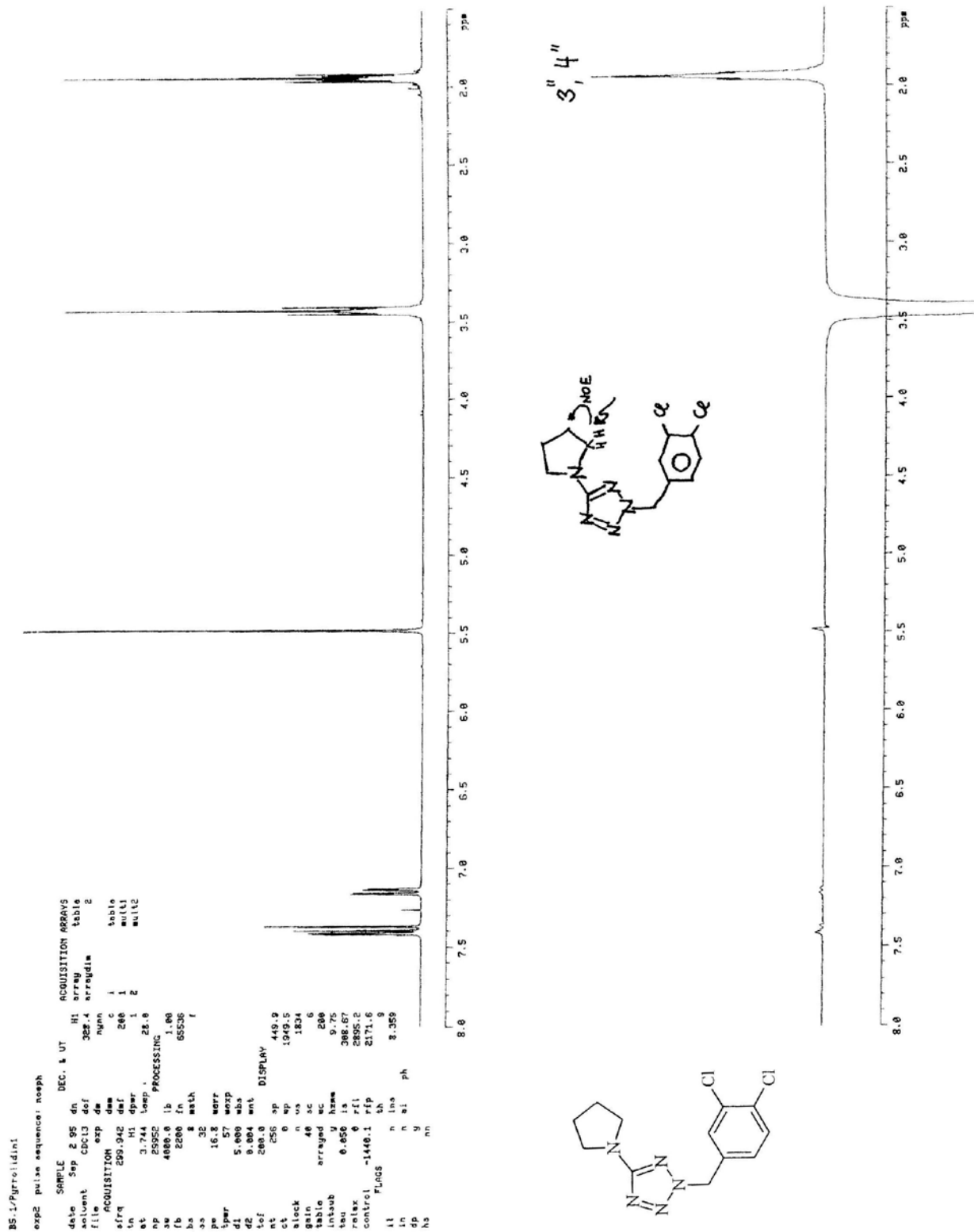
```





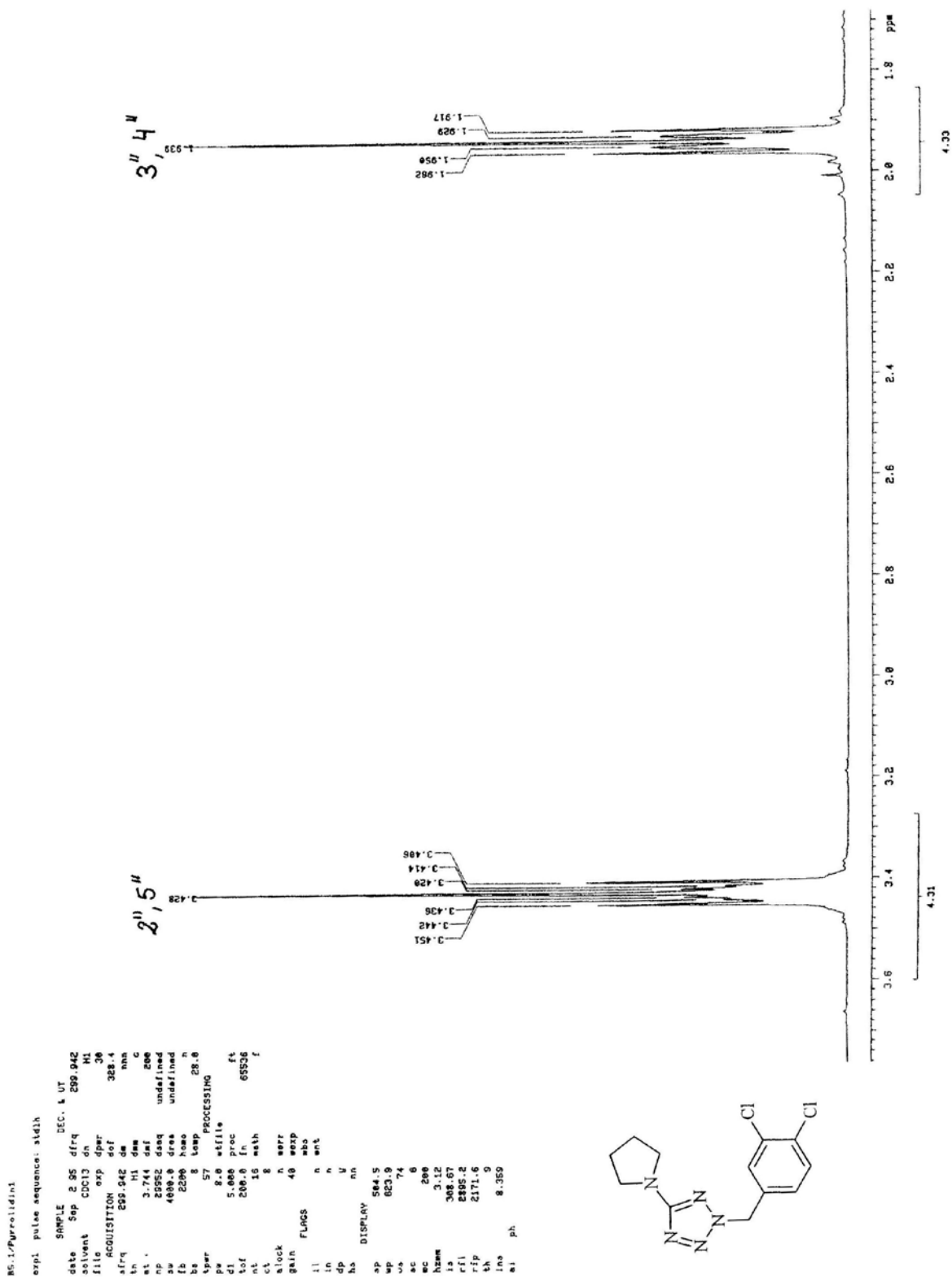


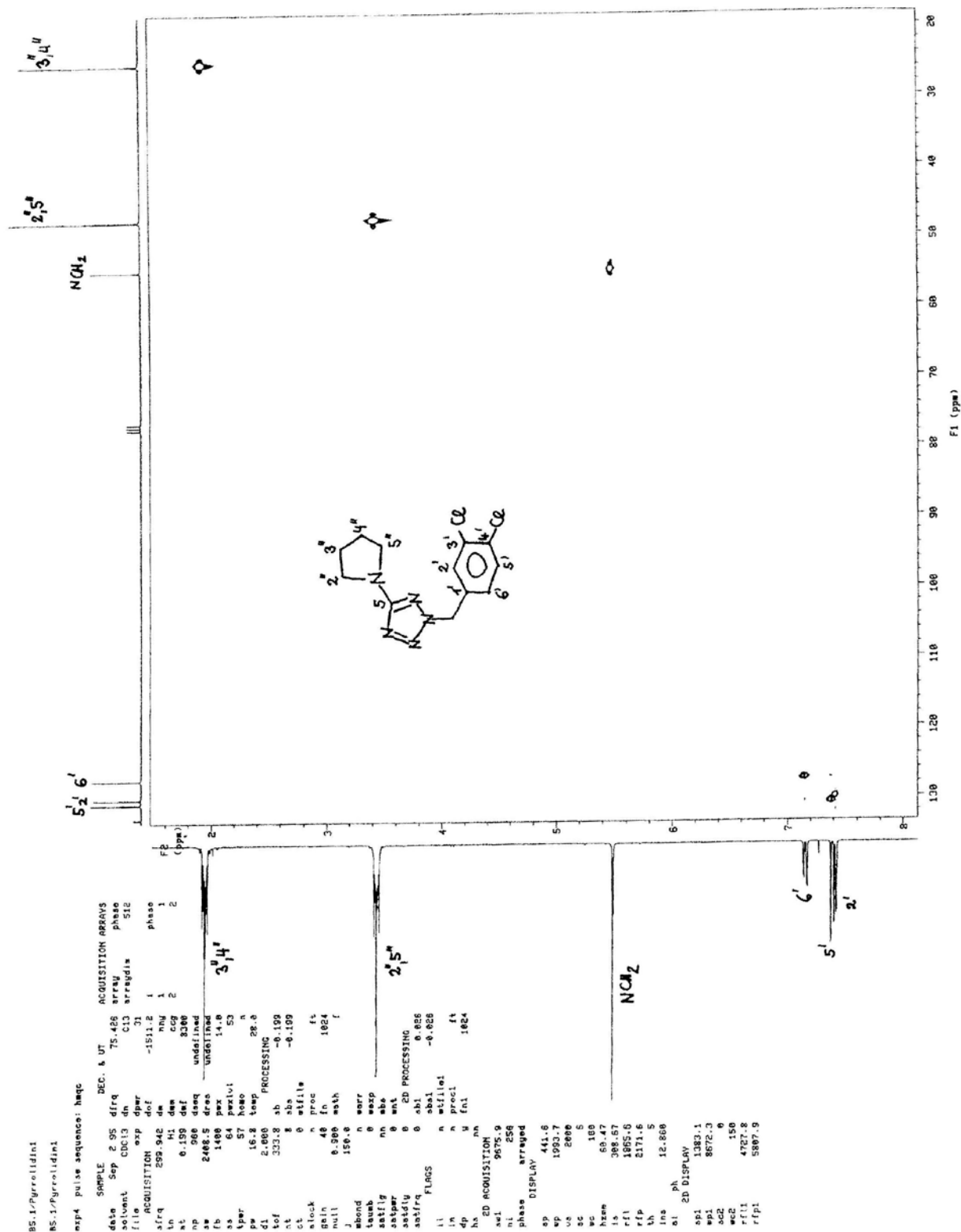






# TAFEL 78





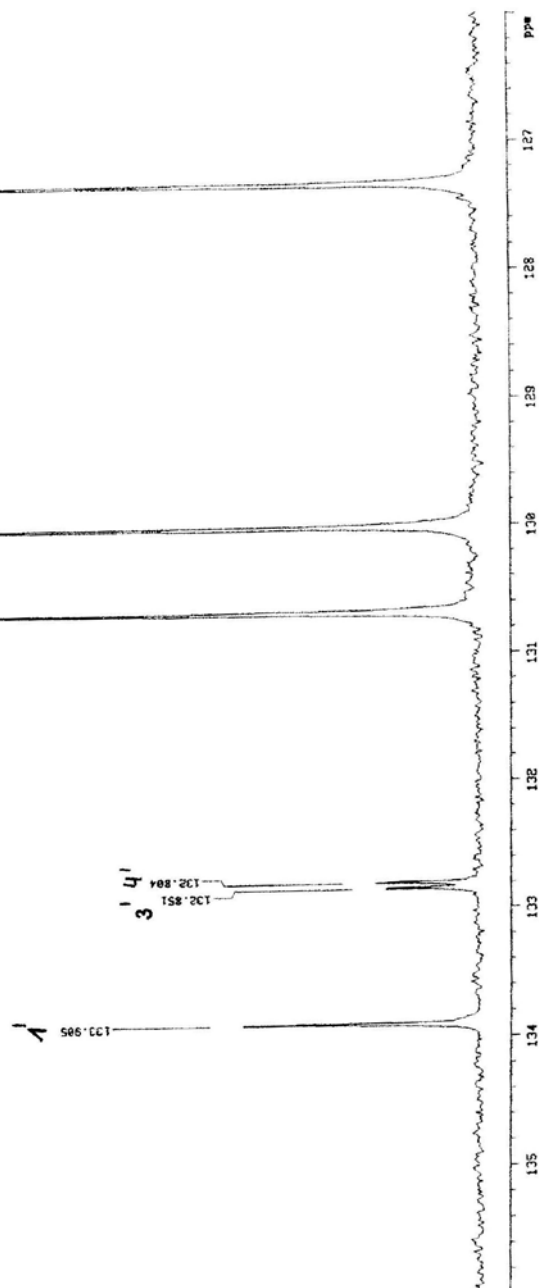
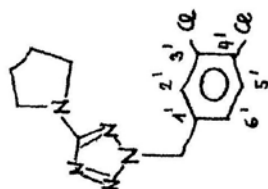
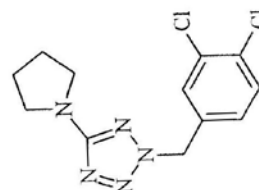
BS-1/Pyrolidin 1/ Z-subst.

exp3 pulse sequence: std13c

```

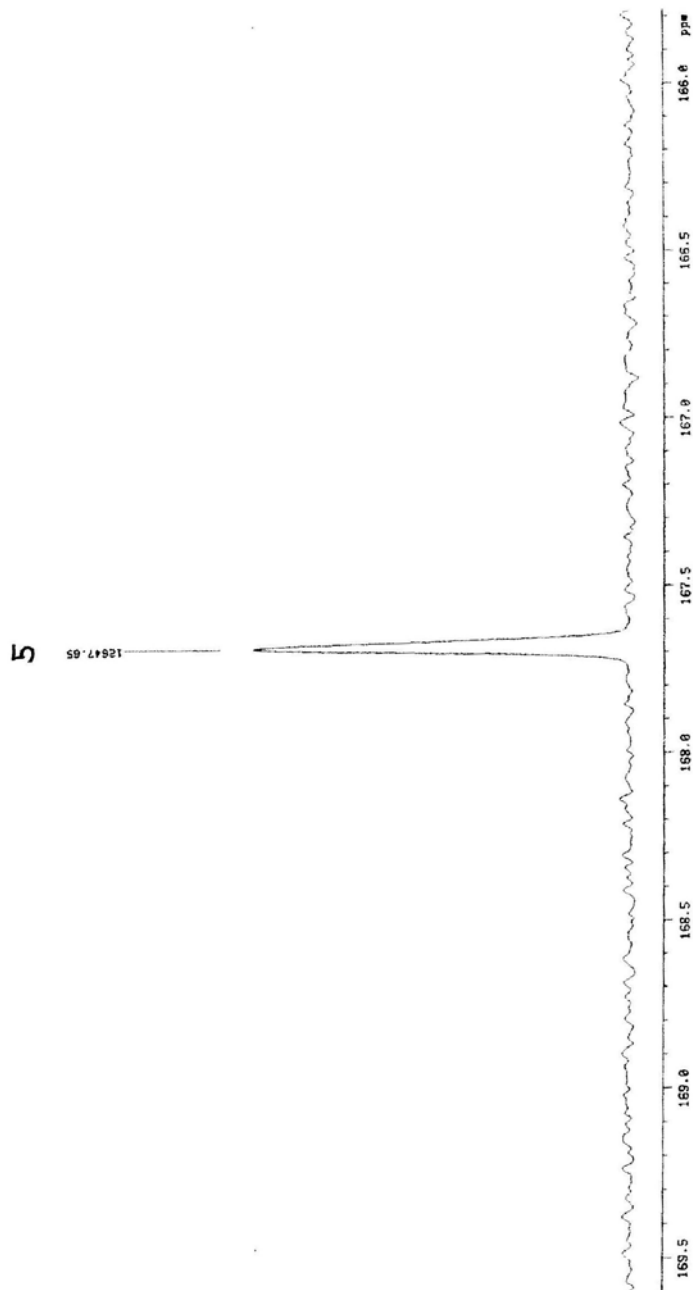
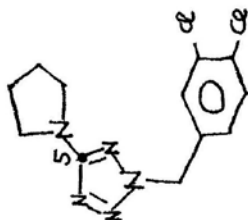
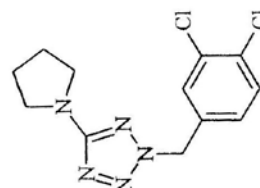
SAMPLE      DEC. & UT
date Sep 2 05 dfrq 299.942
file sent Sep 0013 dn
file sent Sep 0013 dn
file sent Sep 0013 dn
ACQUISITION exp def 350.0
sfrq 75.427 dn
tn 013 dnm
at 1.815 def 12000
np 59084 dnmq undefined
sw 16501.7 dnm undefined
fb 9100 hnmq n
bs 16 temp 28.0
ss 2
ss 2 PROCESSING
tpr 53 lb 1.00
pw 8.0 wfile
dl 1.000 proc ft
tcf 1024 fm not used
ct 335 meth
block n wecr
blin not used wecr
ll n ent
in n
dp y
hs mh
DISPLAY
ap 9503.4
wp 753.0
vs 257
ac 0
pc 200
hnmq 500.00
fll 8800.5
rfl 5807.9
th 5
lms 1.000
nm no ph

```



85.1 Pyrrolidinyl  
exp5 pulse sequence: std13c

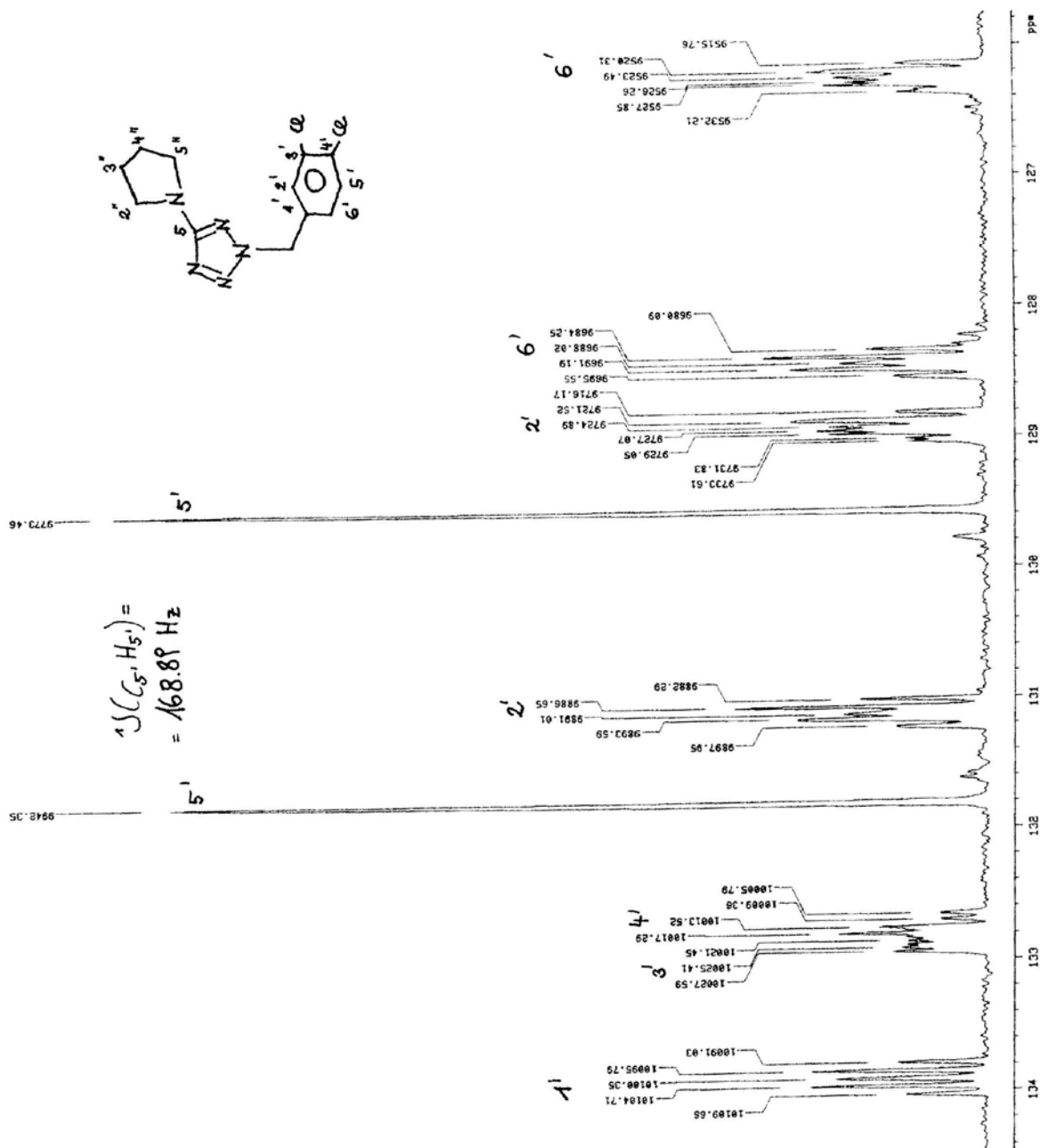
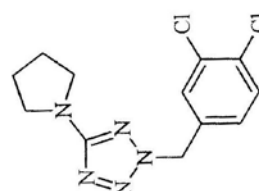
SAMPLE		DEC. & UT	
date	Sep 2 95	dfrq	299.942
solvent	CDCl3	dn	41
file	exp	dpr	356.0
ACQUISITION			
afreq	75.427	da	ynh
tn	0.13	daw	12000
at	3.000	daf	undefined
np	77952	dasq	undefined
ae	12991.2	drea	undefined
fb	7800	homo	n
ba	16	temp	28.0
sa	8	PROCESSING	
gpar	53	lb	-0.15
gpc	8.0	gf	0.486
dt	3.699	ga	not used
to	-354.9	af	not used
nt	4895	proc	fn
ct	0	fn	not used
alock	n	math	f
gain	not used		
F1AUS			
ll	n	exp	
in	n	aba	
dp	y	ent	
hs	nn		
DISPLAY			
ap	12584.3		
ap	285.0		
as	23		
ac	8		
ac	200		
hazm	1.44		
ls	500.00		
rfl	5229.1		
rfp	5807.9		
th	6		
ina	1.000		
na	no	ph	



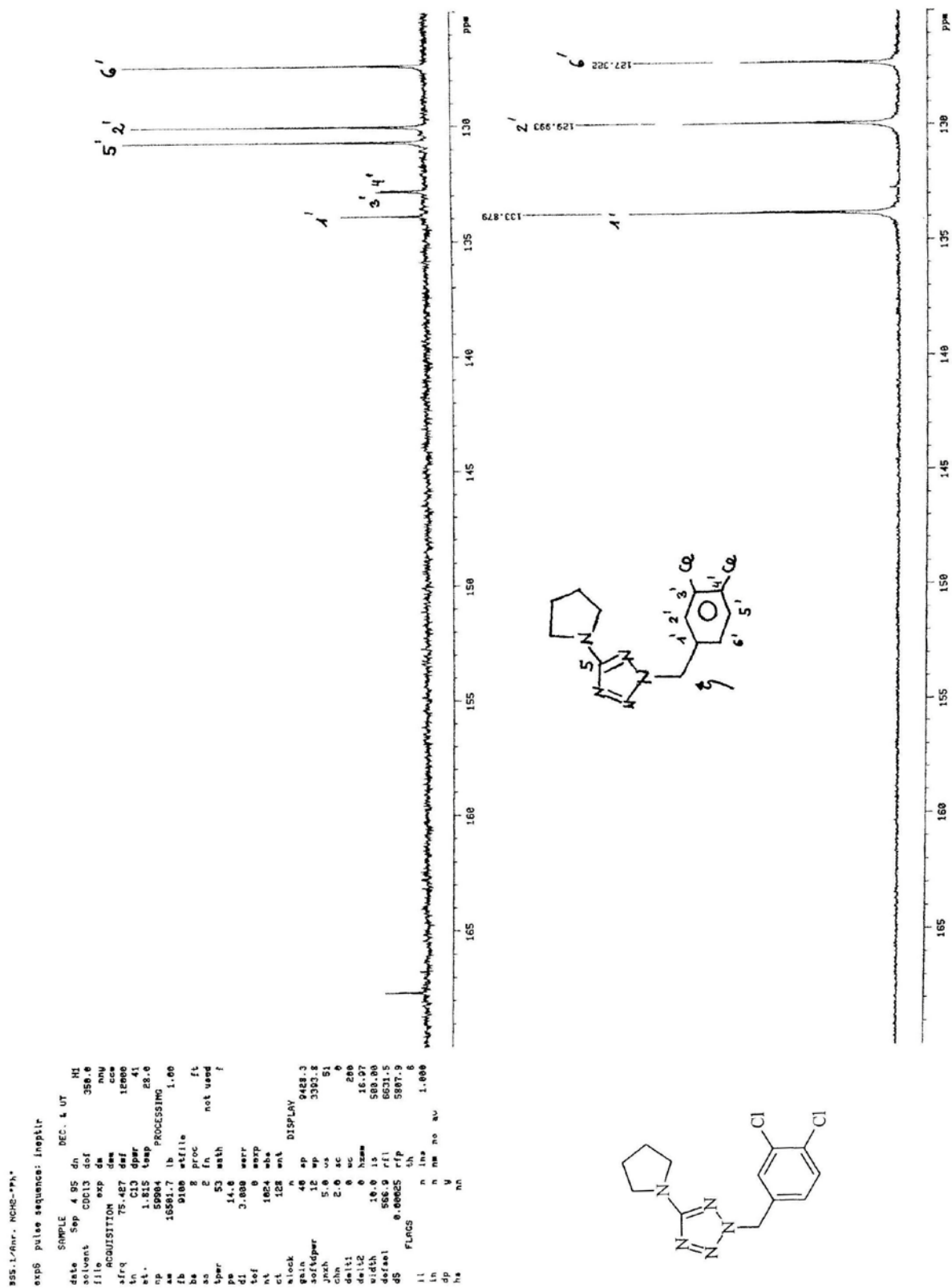
```

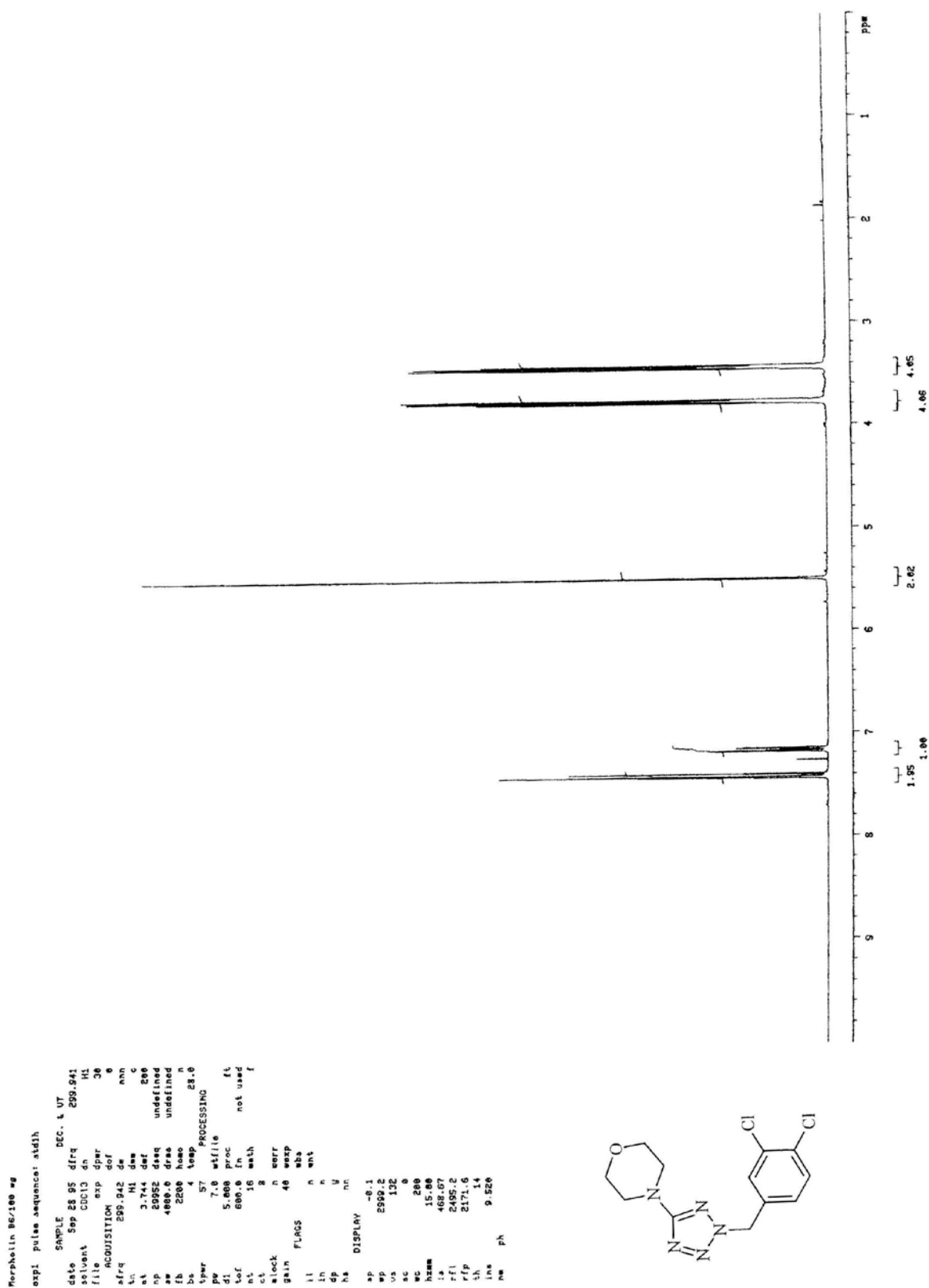
exp5 pulse sequence: std32c
SAMPLE      DEC. 1, UT
date Sep 2.95 dfrq 296.942
solvent CUC13 dn
HI 41
ACQUISITION exp dpr 356.0
dof 41
dfrq 75.427 dm gph
313 dm 12000
313 def undefined
77952 dfrq undefined
18991.2 dfrq undefined
7500 dm 12000
16 temp 28.0
PROCESSING
33 ts 8.486
tpr 83 ts -0.15
p 8.0 gi 0.486
d1 3.508 gfs not used
tof -354.9 attile
4896 proc
ct 0 fn not used
nt 0 fn not used
muck not used
acq gain
FLGS nexp
ll nexp
ll nexp
dp n exp
ha nn
Display
ap 9485.2
va 857.5
va 172
sc 0
cc 280
name 500.00
rfl 5229.1
rfl 5229.1
rfl 5229.1
rfl 5229.1
rfl 5229.1
th 6
na 1.000
na no ph

```













Morpholin B6/100 mg

exp2 pulse sequence: noeph

SAMPLE Sep 28 95 dn array H1 table  
 solvent Sep CDCl3 dof arraydim 0 3  
 file arraydim 0 3  
 ACQUISITION exp dm nynn c table  
 sfrq 299.942 dmf 1 200 mlt1  
 tn H1 dpr 2 1 mlt2  
 at 3.744 temp 3 28.0 mlt3  
 np 29952  
 sw 4000.0 lb 1.00  
 fb 2200.0 fn not used  
 bs 16 math f  
 ss 64  
 pw 16.8 verr  
 tprx 57 weyp  
 d1 5.000 wha  
 d2 0.004 wnt  
 tof 600.0  
 nt 256 sp  
 ct 0 wp  
 alock n vs  
 gain 38 sc  
 table arrayed wc 200  
 intsub y hzmm 7.50  
 tau 0.050 ls 468.67  
 relax 0 rfl 2495.2  
 control -1080.9 rfp 2171.6  
 FLAGS n ins 9.520  
 il n ai ph  
 in n ai  
 dp y  
 bs nn

DISPLAY

899.6

1499.6

4739

07.5

200

7.50

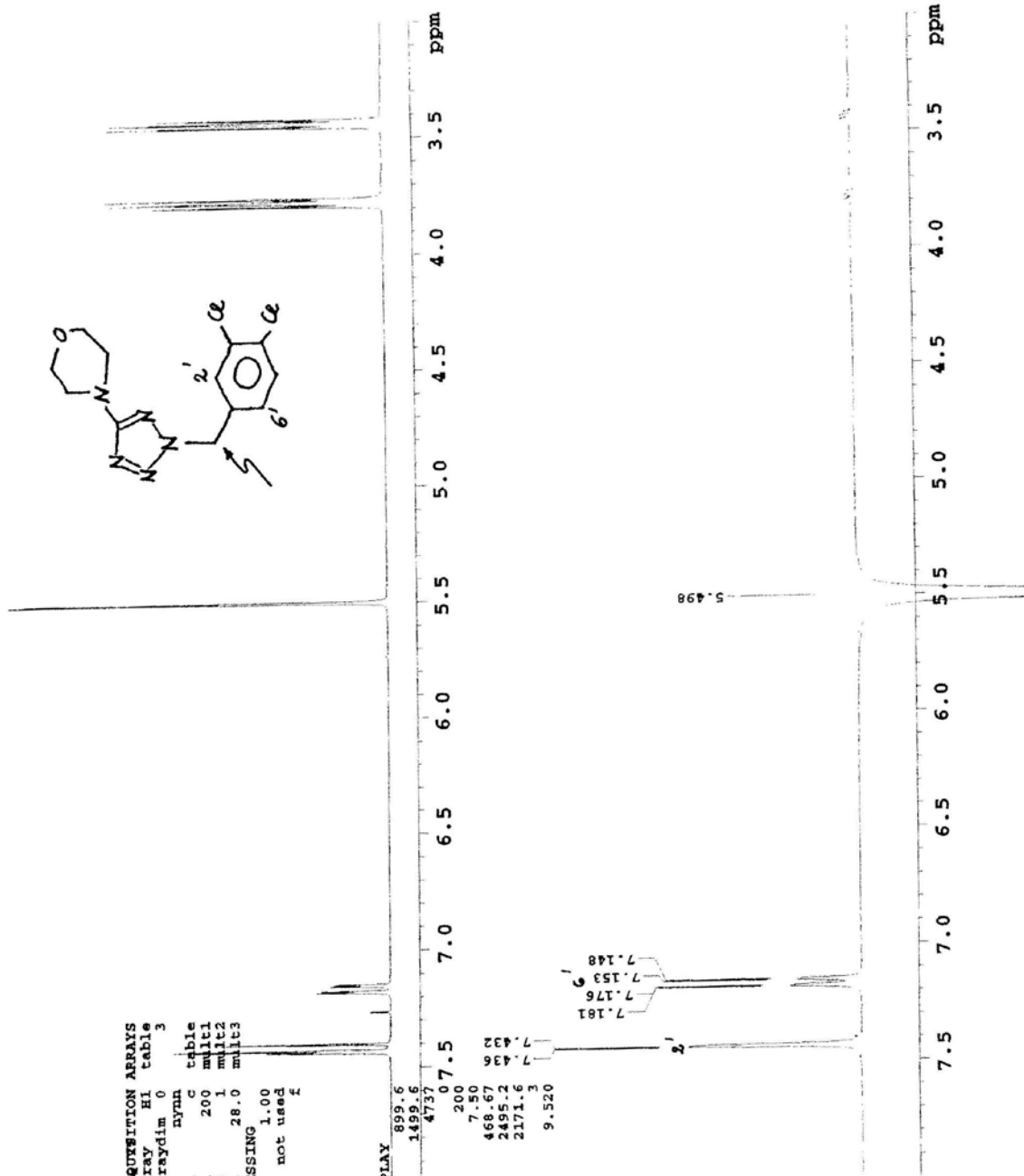
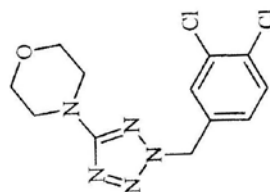
468.67

2495.2

2171.6

9.520

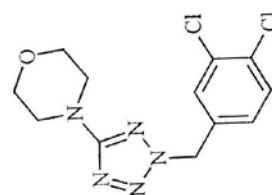
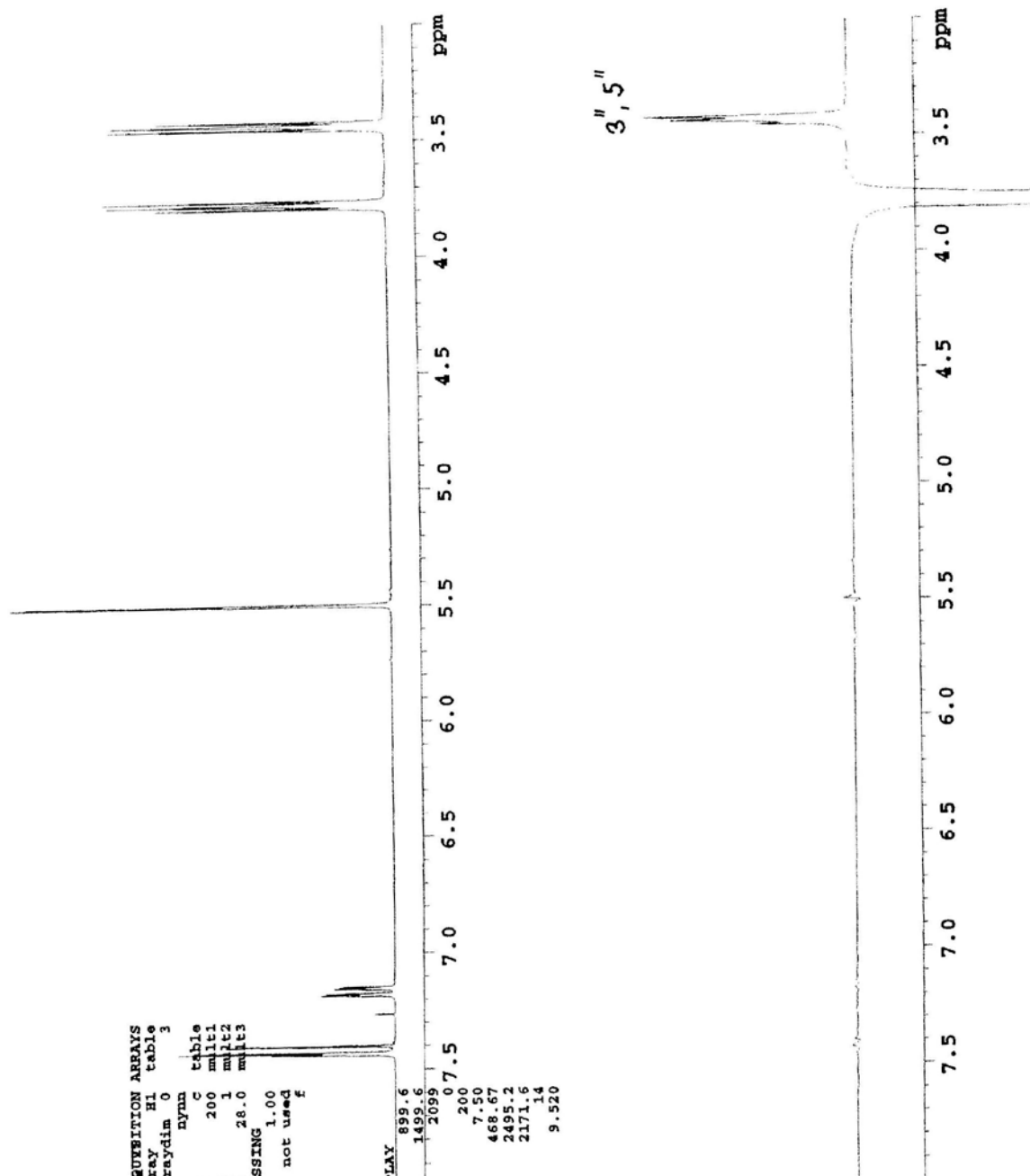
ph

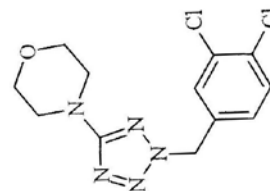
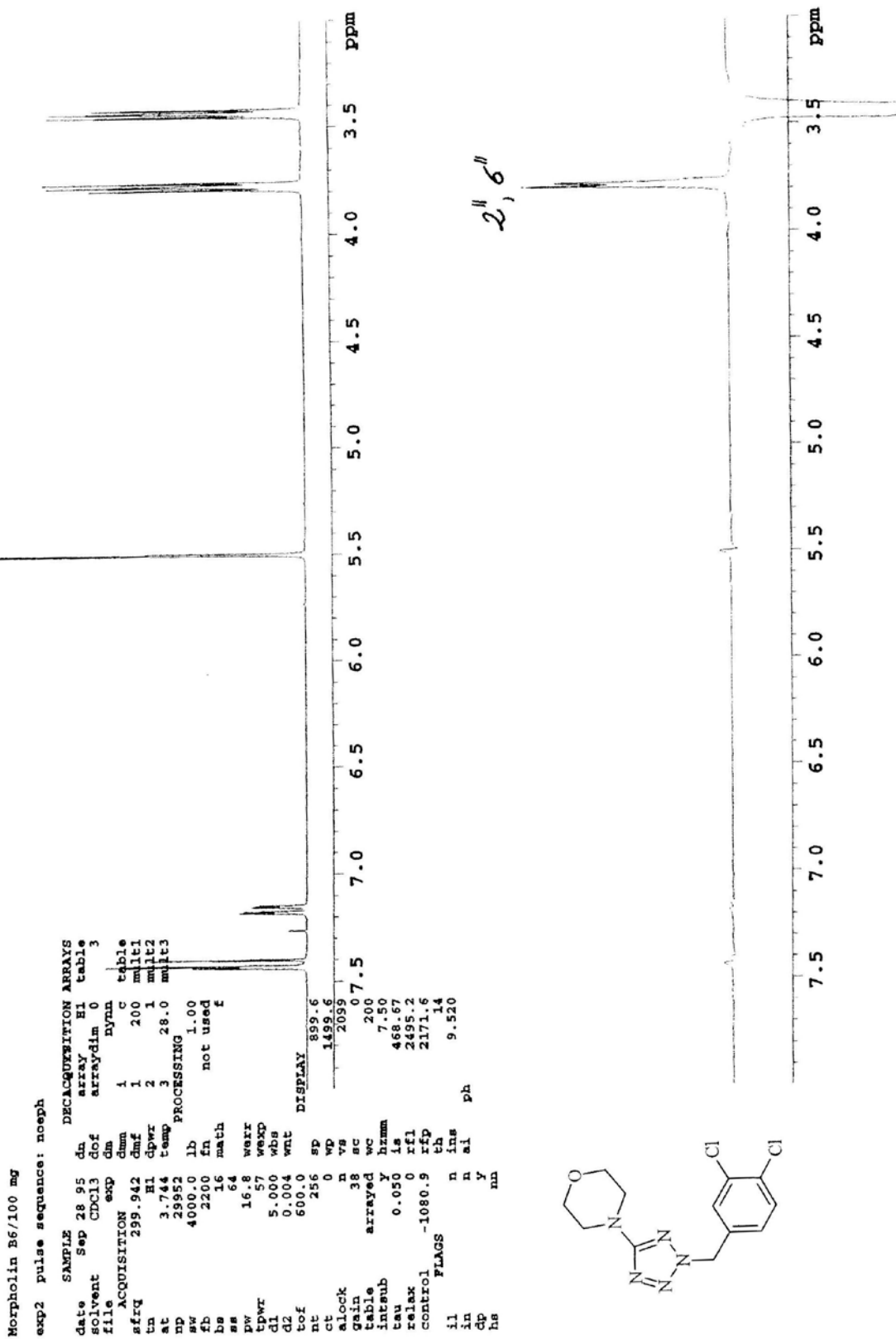


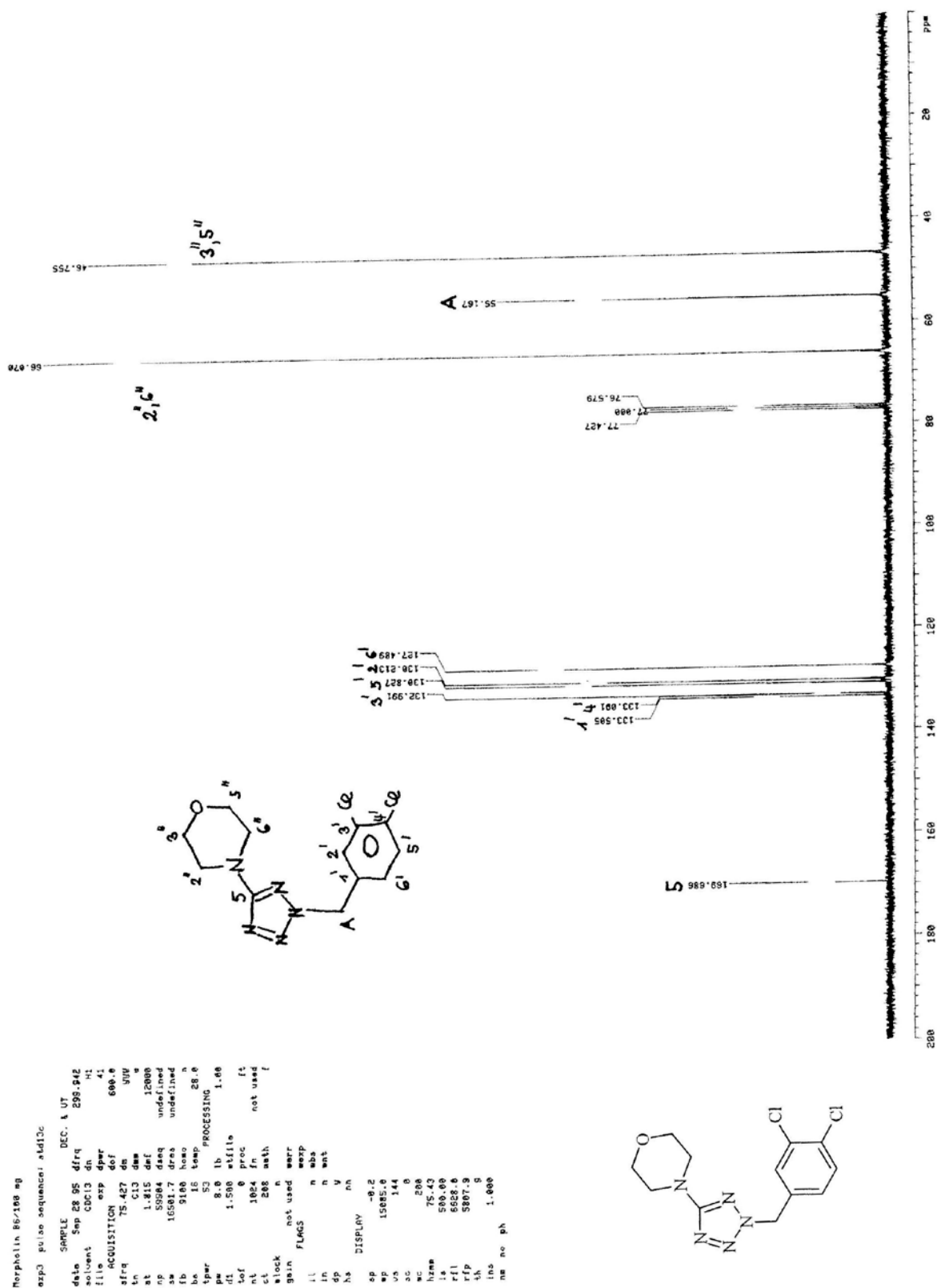
Morpholin B6/100 mg

exp2 pulse sequence: morph

SAMPLE		date		Sep 28 95		DECACQUISITION ARRAYS	
solvent	CDCl3	dof	array	H1	table		
file	exp	dmu	arraydim	0	3		
ACQUISITION		dmu	dmu	i	C	table	
sfreq	399.942	dmu	dmu	1	200	mult1	
tn	H1	dprw	2	1	mult2	mult1	
at	3.744	temp	3	28.0	mult3	mult3	
np	29952	PROCESSING		1.00			
sw	4000.0	lb	not used	f			
fb	2300	math					
bs	16						
bs	64	wexp					
pw	16.8	wexp					
tpwr	57	wexp					
dl	5.000	wbs					
dl	0.004	wnt					
tof	500.0	sp	899.6				
nt	256	vp	1499.6				
ct	0	vp	2099				
alock	n	ac	200				
gain	38	ac	7.50				
table	arrayed	wc	468.67				
intsub	y	hnum	2495.2				
tau	0.050	ls	2171.6				
relax	0	rfl	14				
control	-1080.9	rfl	9.520				
PLAOS		th					
il	n	ins					
in	n	ai					
dp	y	ph					
bs	nn						





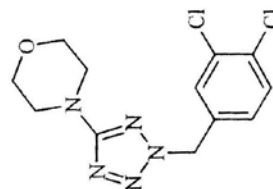




Morpholin B6/100 mg

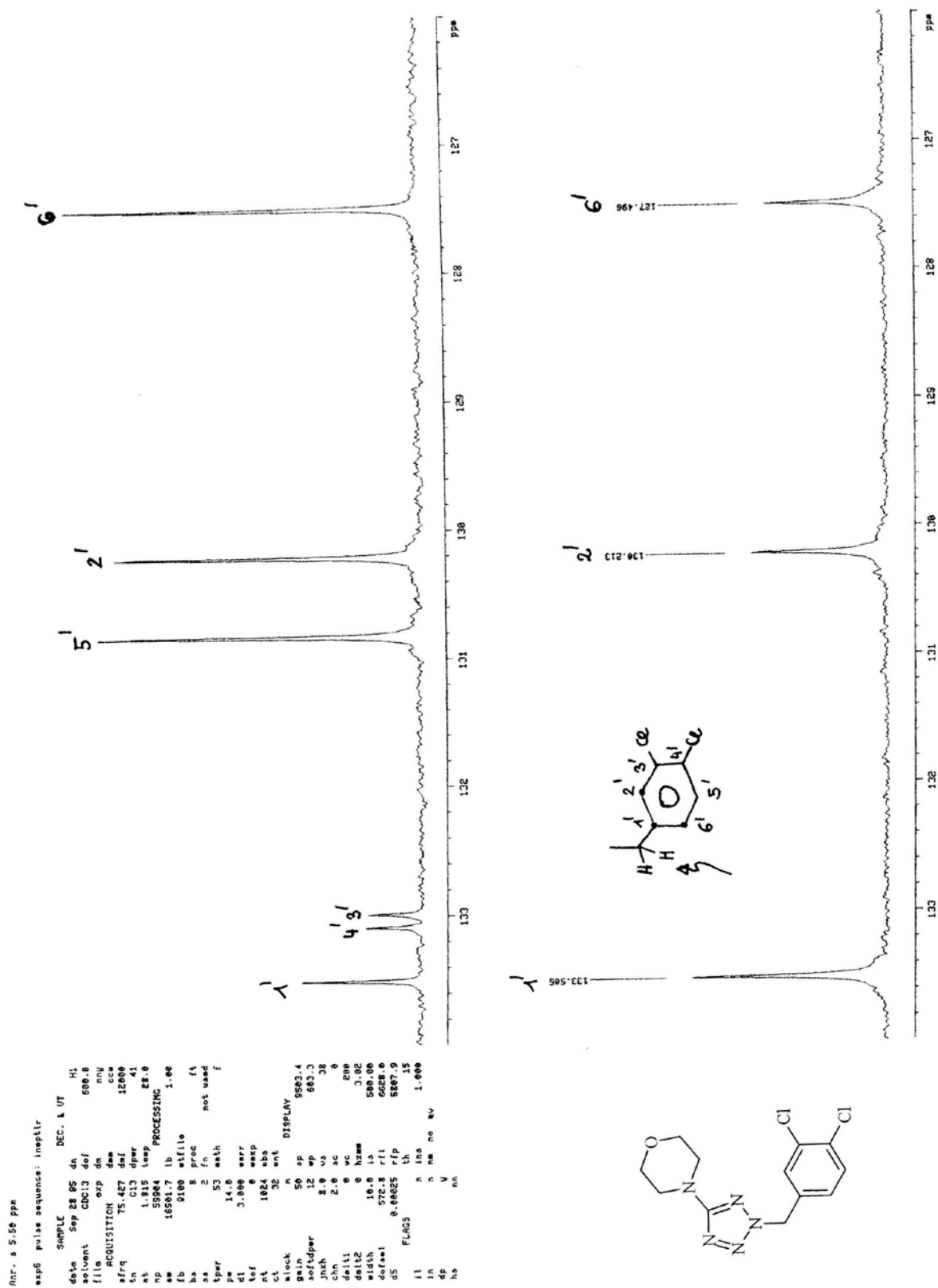
exp5 pulse sequence: std13c

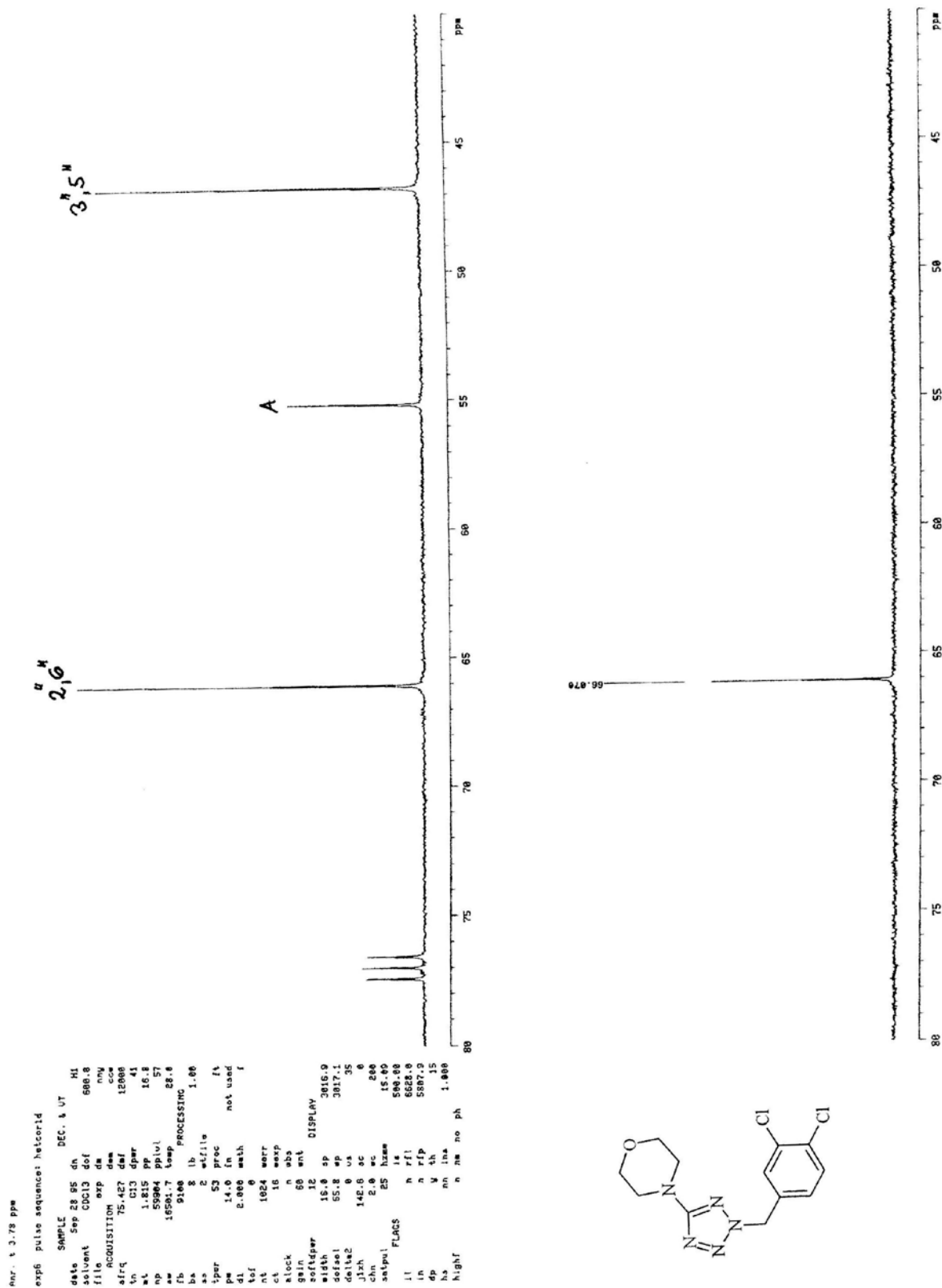
SAMPLE DEC. & VT  
 date Sep 28 95 dfrq 299.942  
 solvent CDCl3 dm H1  
 file 41  
 ACQUISITION exp 600.0  
 sfrq 75.428 dm ynn w  
 tn C13 dm 12000  
 at 3.001 dmf  
 nd 71232 dseq undefined  
 sw 11869.4 drea undefined  
 fb 6600 homo n  
 bs 16 temp 28.0  
 ss 2  
 tpwr 53 lb -0.15  
 pw 8.0 gf 0.400  
 di 3.500 gfs not used  
 tof 536.2 wfile  
 nt 5600 proc ft  
 ct 0 in not used  
 alock n math  
 gain not used verr  
 FLAGS  
 il n wexp  
 in n wbs  
 dp y vnt  
 hs un  
 DISPLAY  
 sp 12652.2  
 wp 249.8  
 vs 185  
 sc 0  
 wc 200  
 hzmm 1.25  
 is 500.00  
 rfl 3775.6  
 rfd 5807.9  
 th 15  
 ins 1.000  
 nm no ph

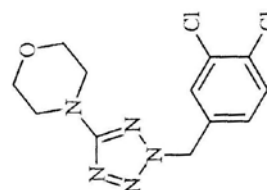
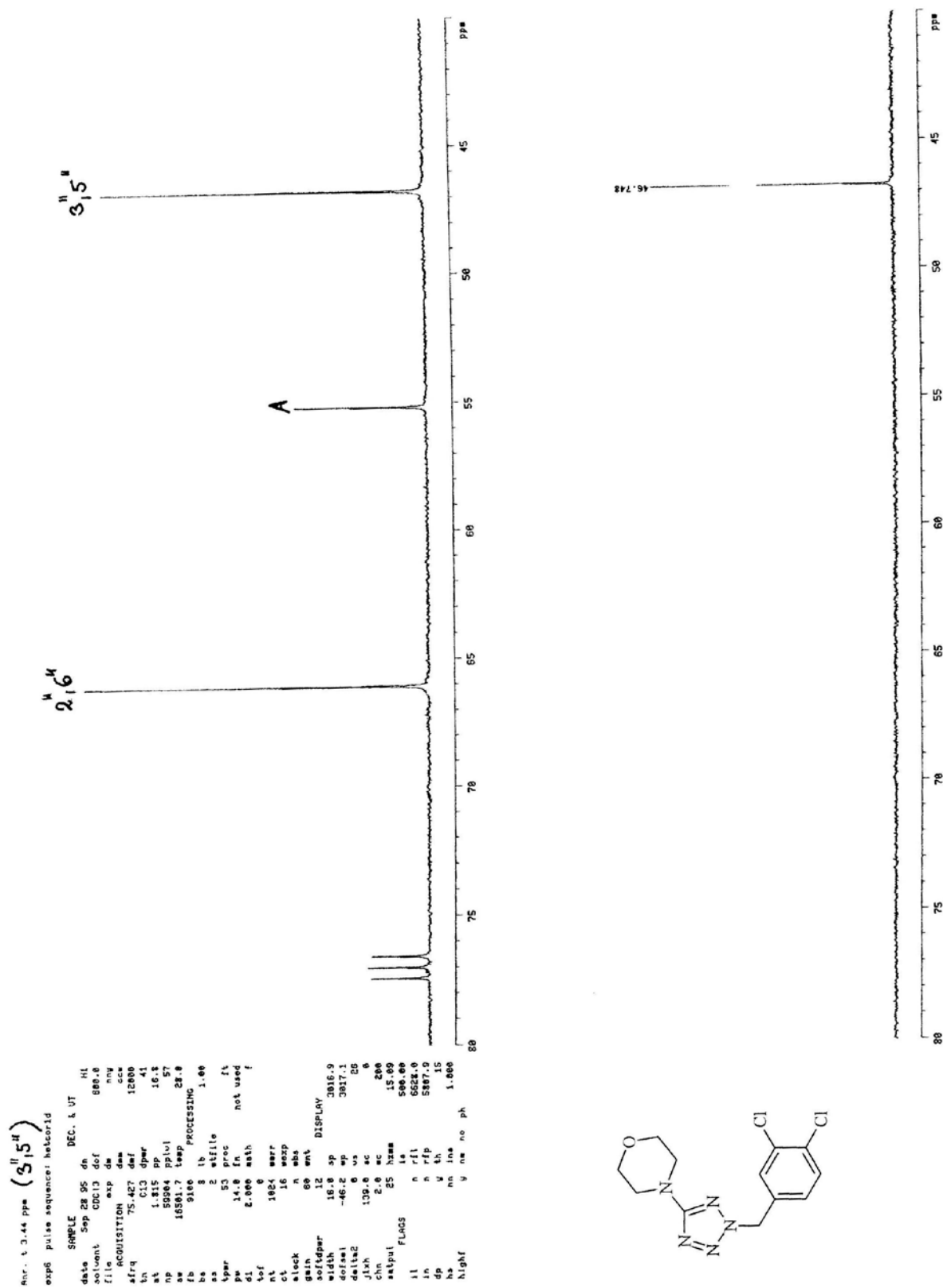


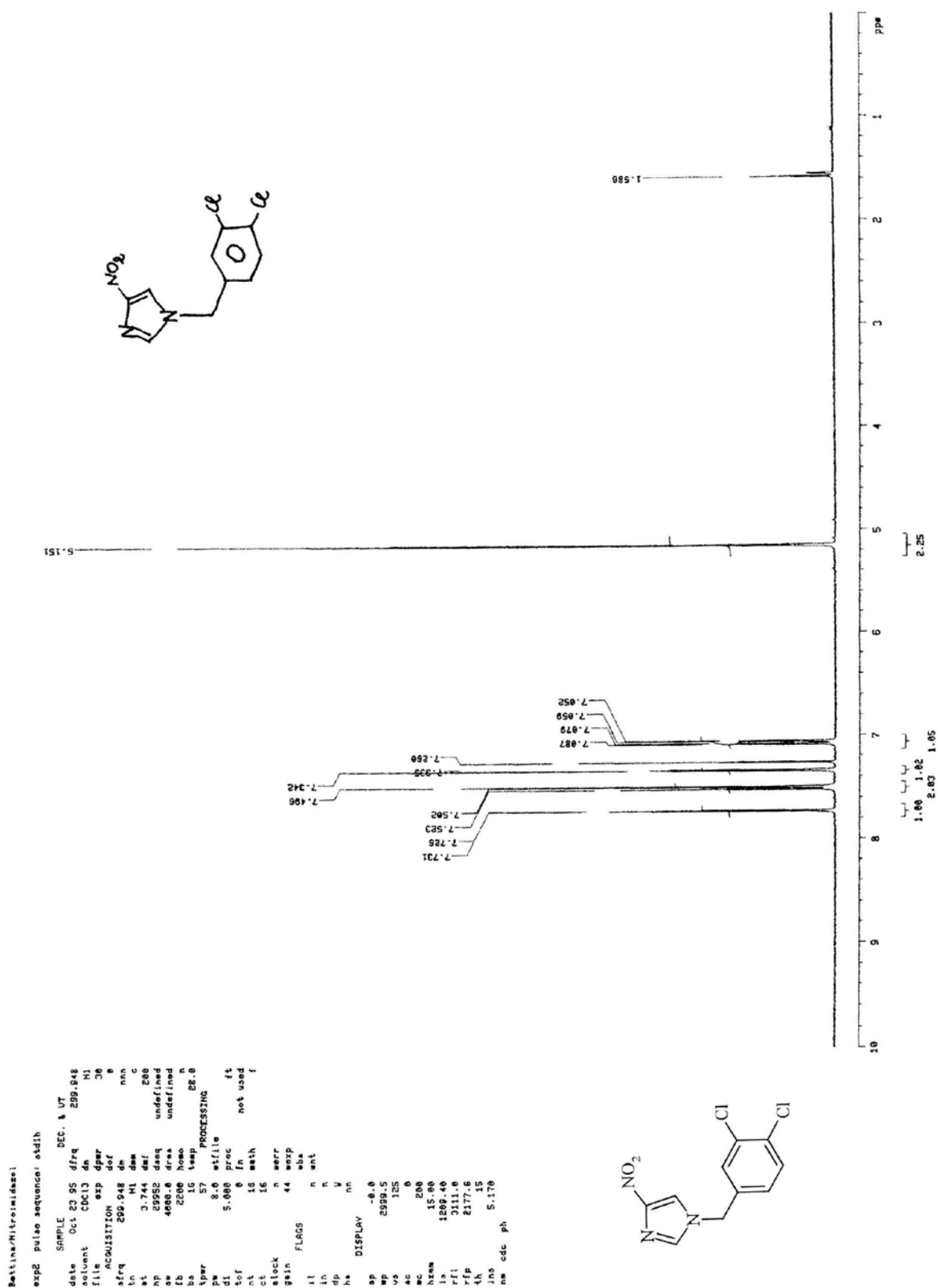
C-5

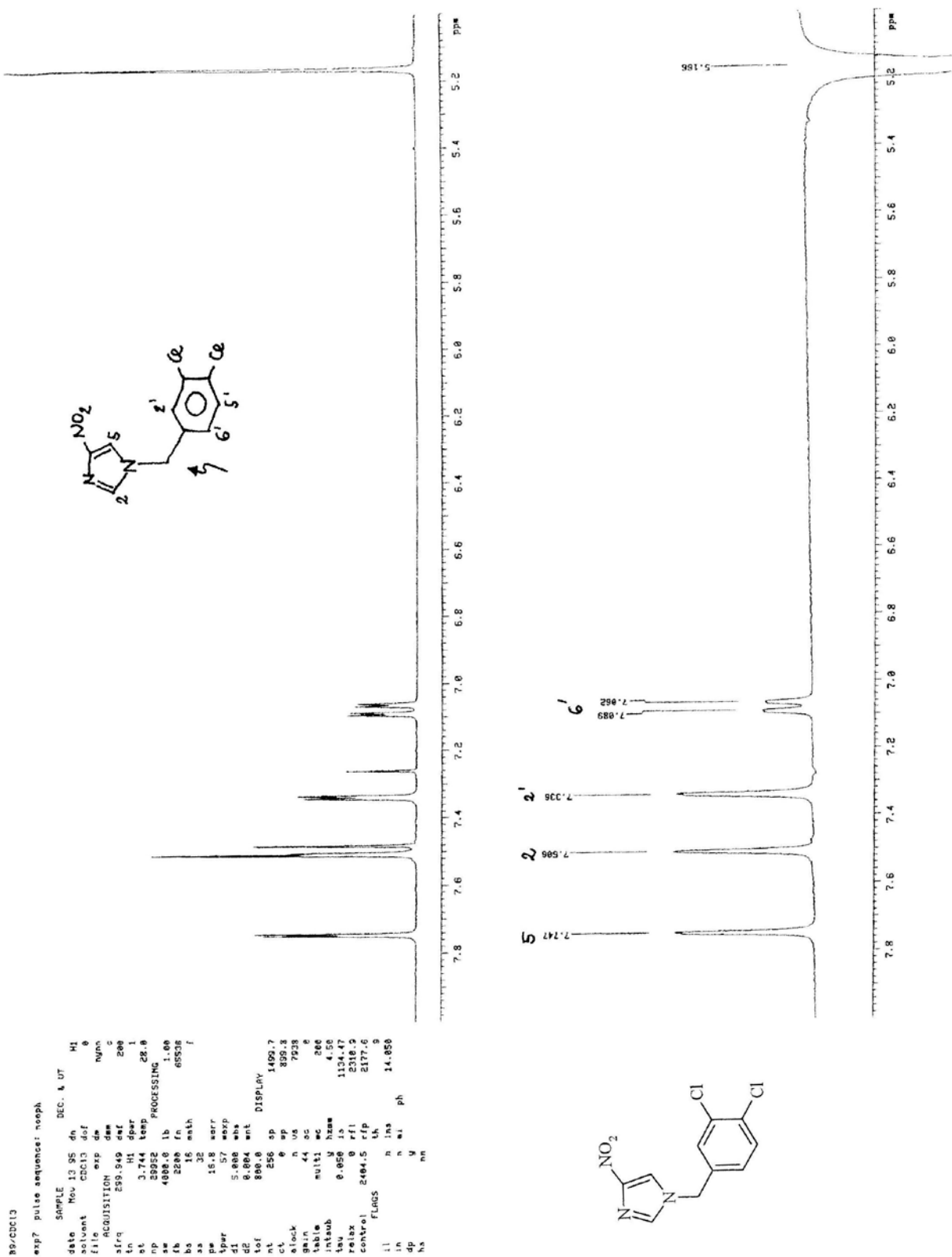
171.0 170.5 170.0 169.5 169.0 168.5 168.0 ppm

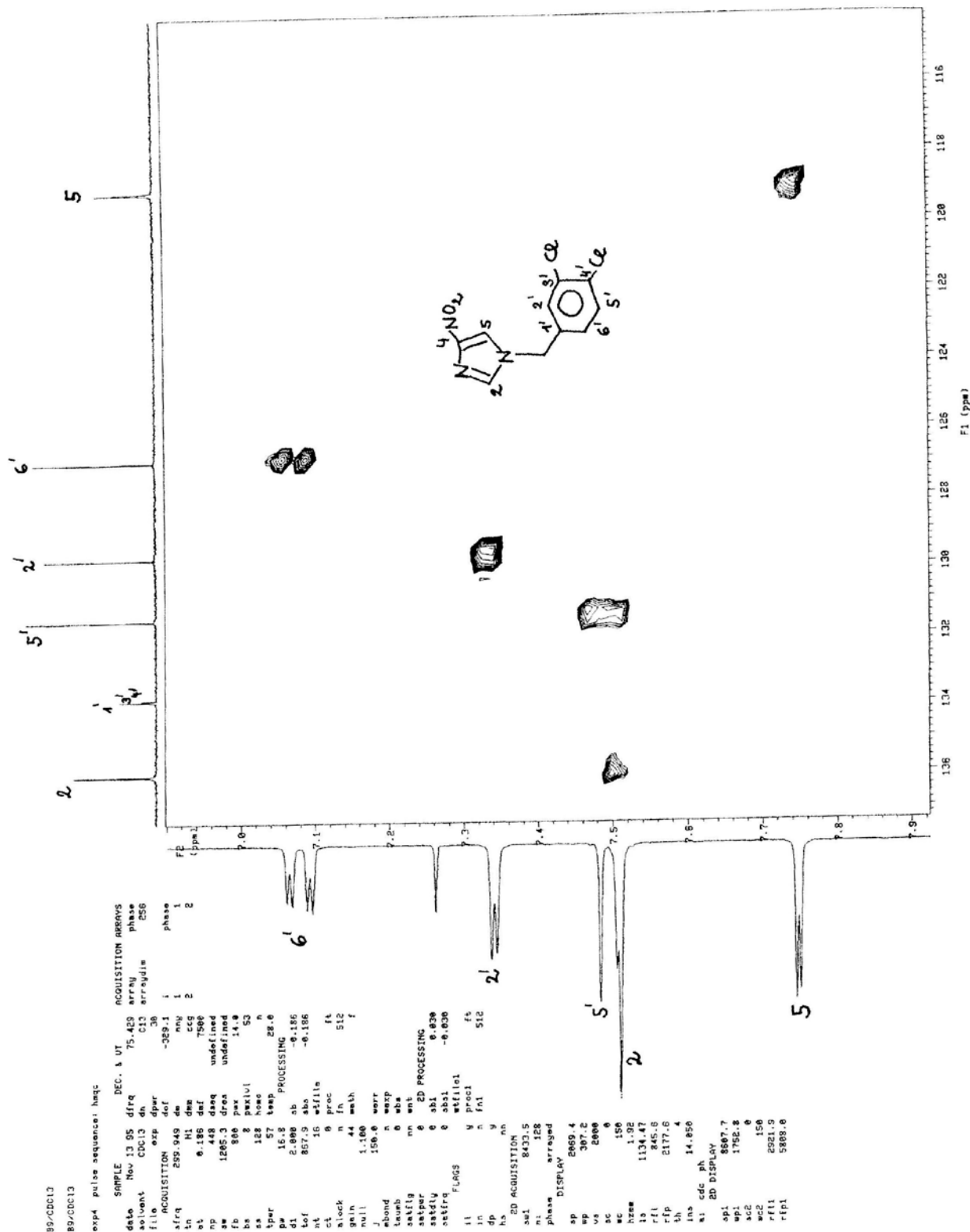






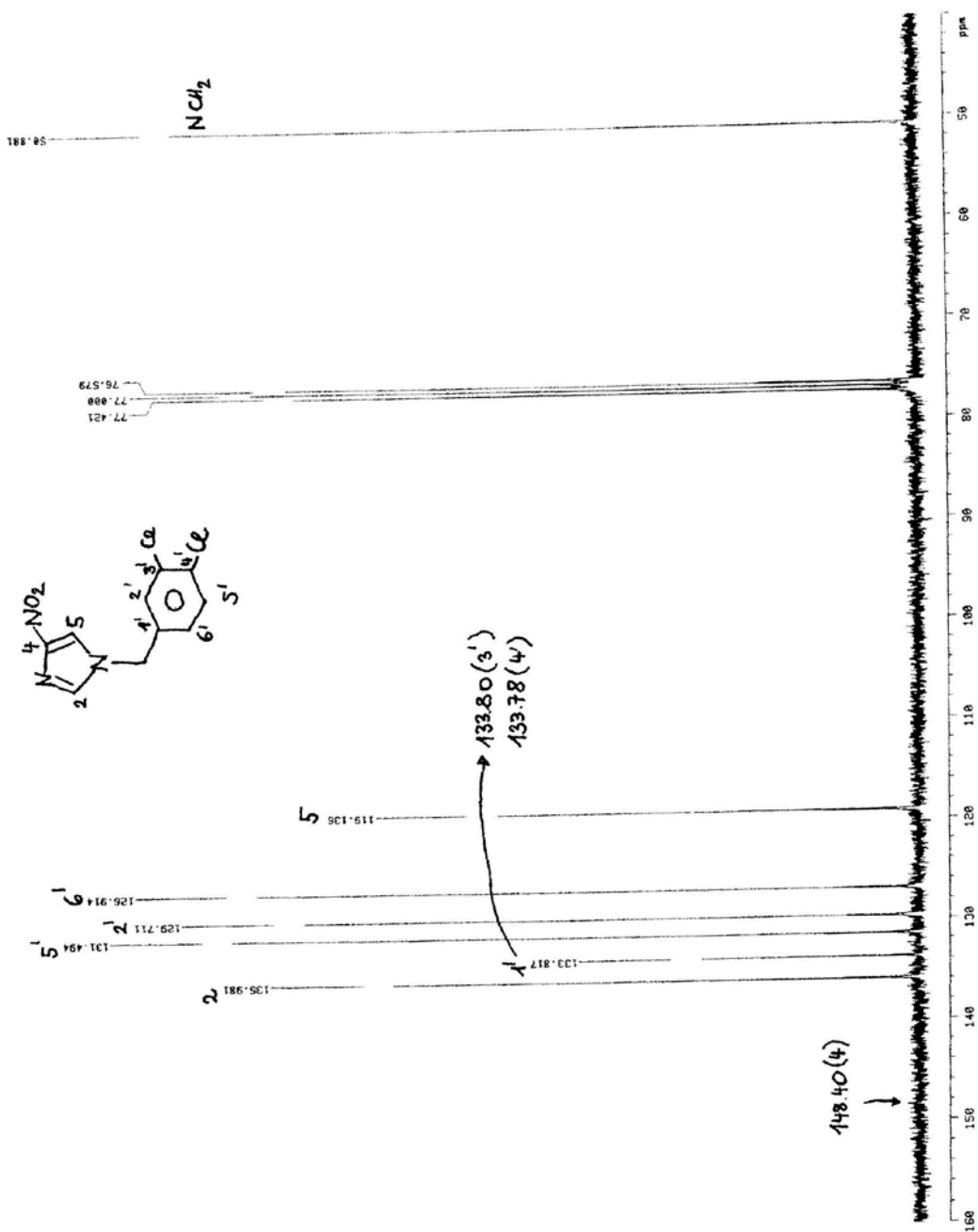
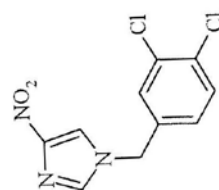






89/CDC(3

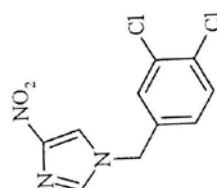
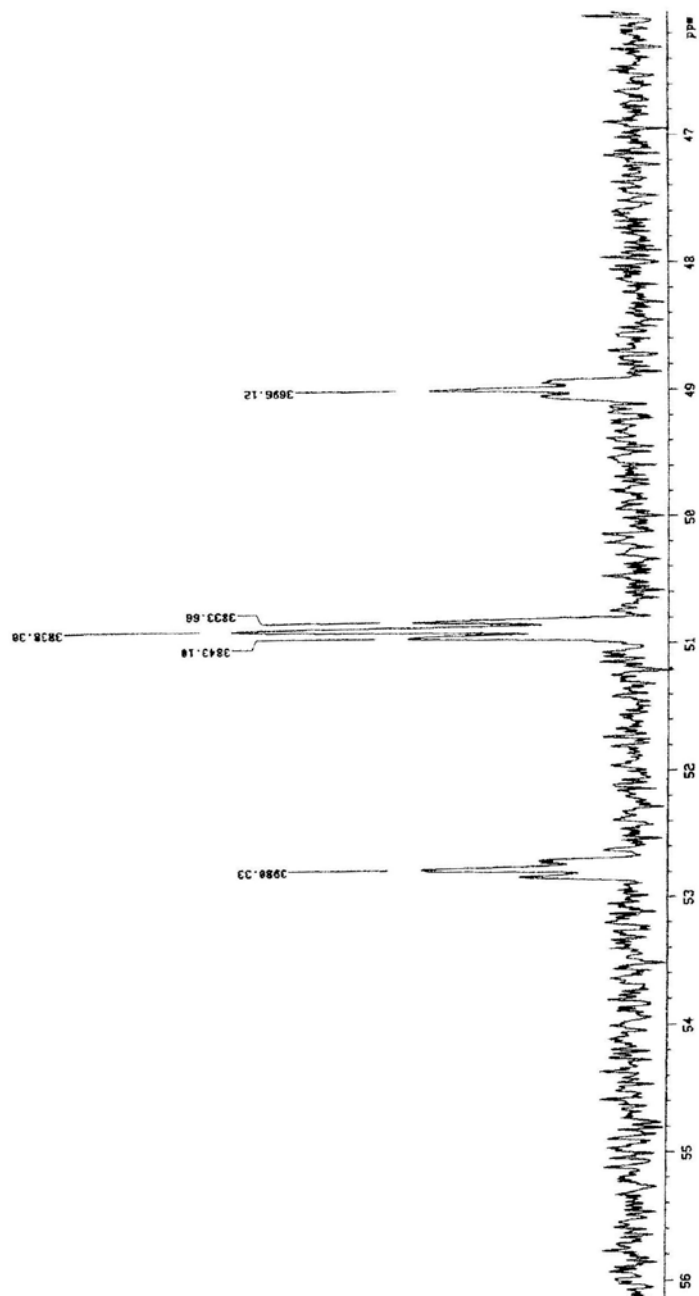
exp3 pulse sequence: std13c

[illegible]

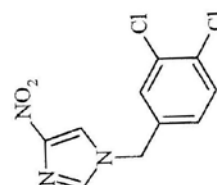
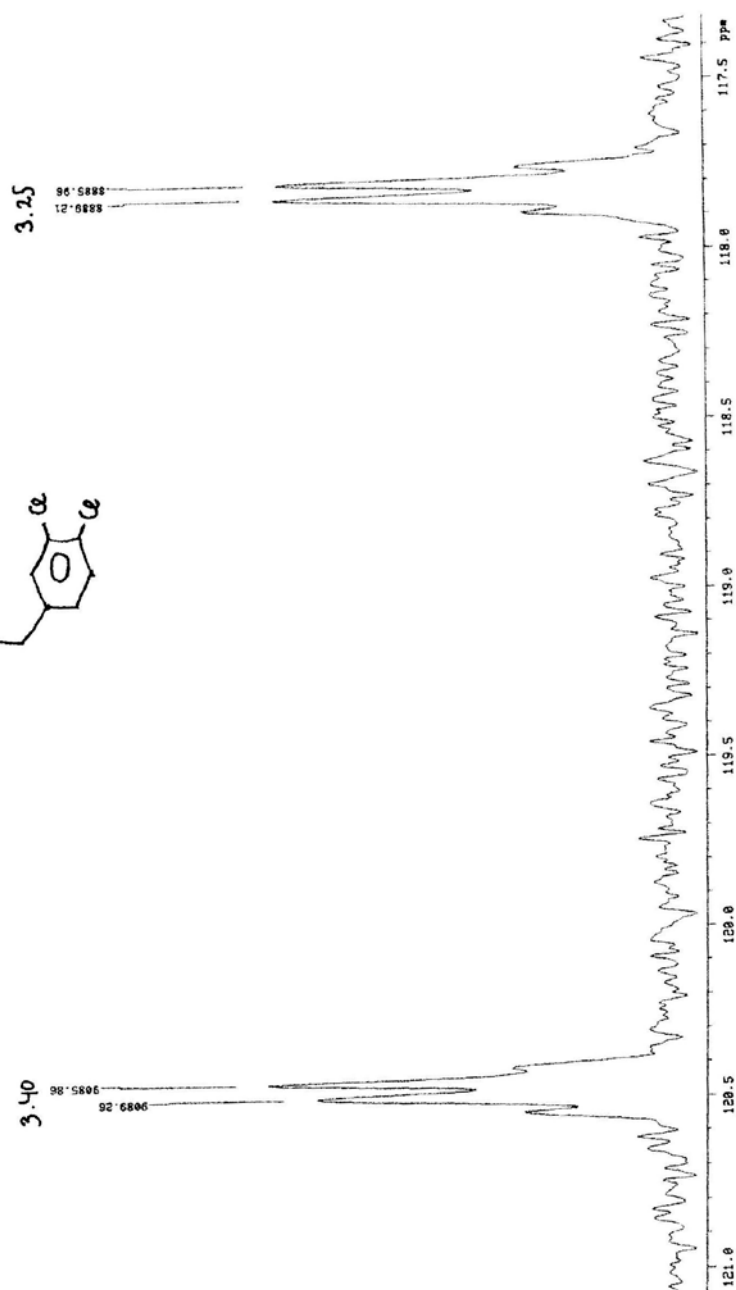
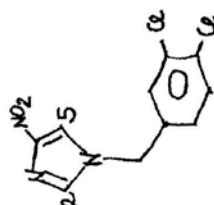


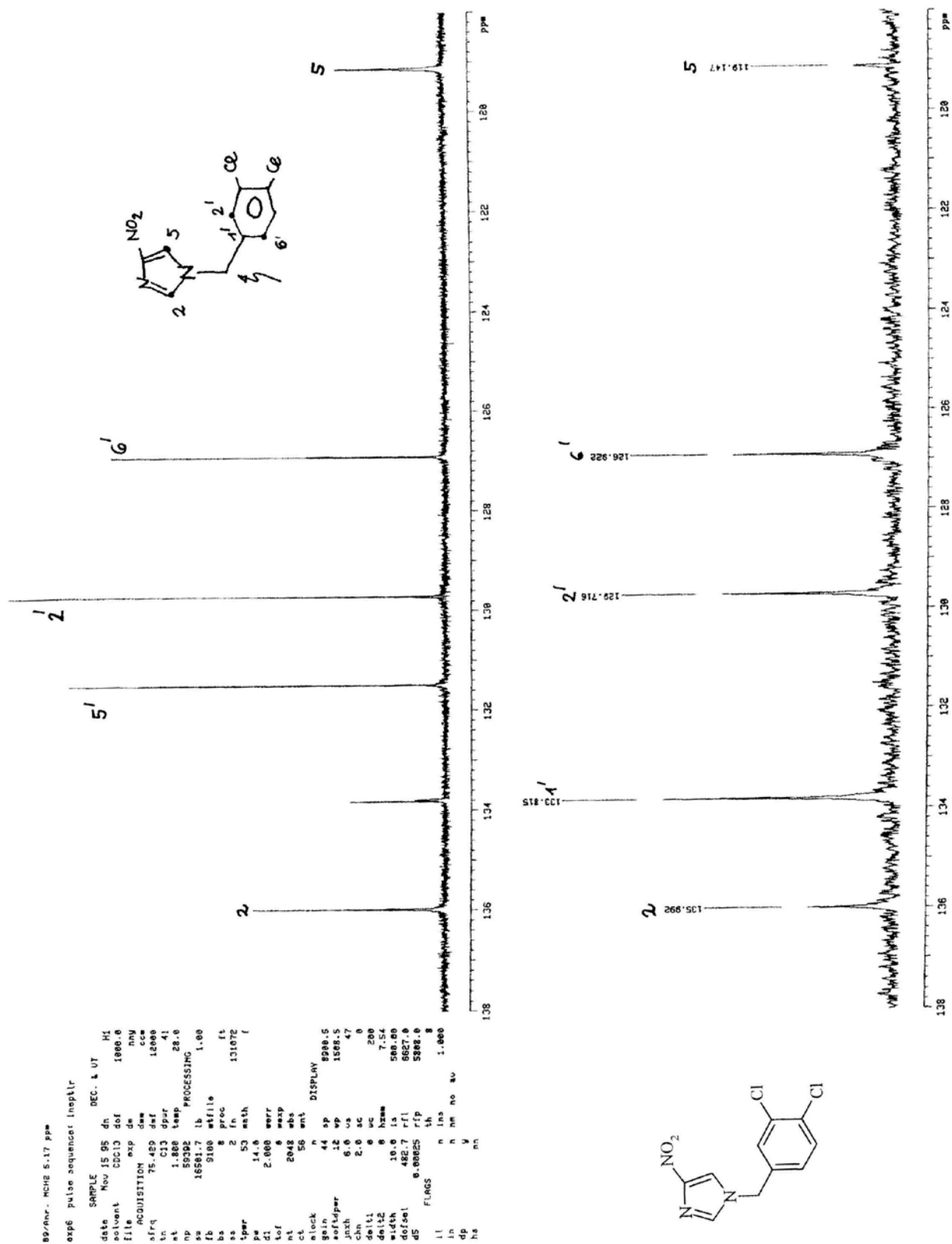
89/CDC13  
 exp5 pulse sequence: std13c  
 SAMPLE DEC. 1 UT  
 date Nov 13 95 dfrq 299.949  
 solvent CDCl3 dn  
 filz 41  
 REQUISITION exp dfr 1000.0  
 afrq 75.439 dm  
 tn C13 dm u  
 at 3.001 dfr 12000  
 np 86854 dsq undefined  
 sa 18139.4 dsa undefined  
 fb 5600 hse n  
 bs 16 teap 28.0  
 se 2  
 PROCESSING  
 tper 53 lb -0.20  
 pw 8.0 gf 0.500  
 d1 3.500 gfs not used  
 tof 499.3 wfile  
 ct 4096 prec fl  
 ct 0 fn 131072  
 clock not used  
 gain not used  
 FLAG5  
 ll n warr  
 in n abs  
 dp y ent  
 hs nn  
 DISPLAY  
 ap 3472.1  
 mp 763.7  
 va 781  
 ec 200  
 hzmm 3.82  
 ls 500.00  
 rll 2884.3  
 rfp 5868.0  
 tps 9  
 line 1.000  
 nm no ph

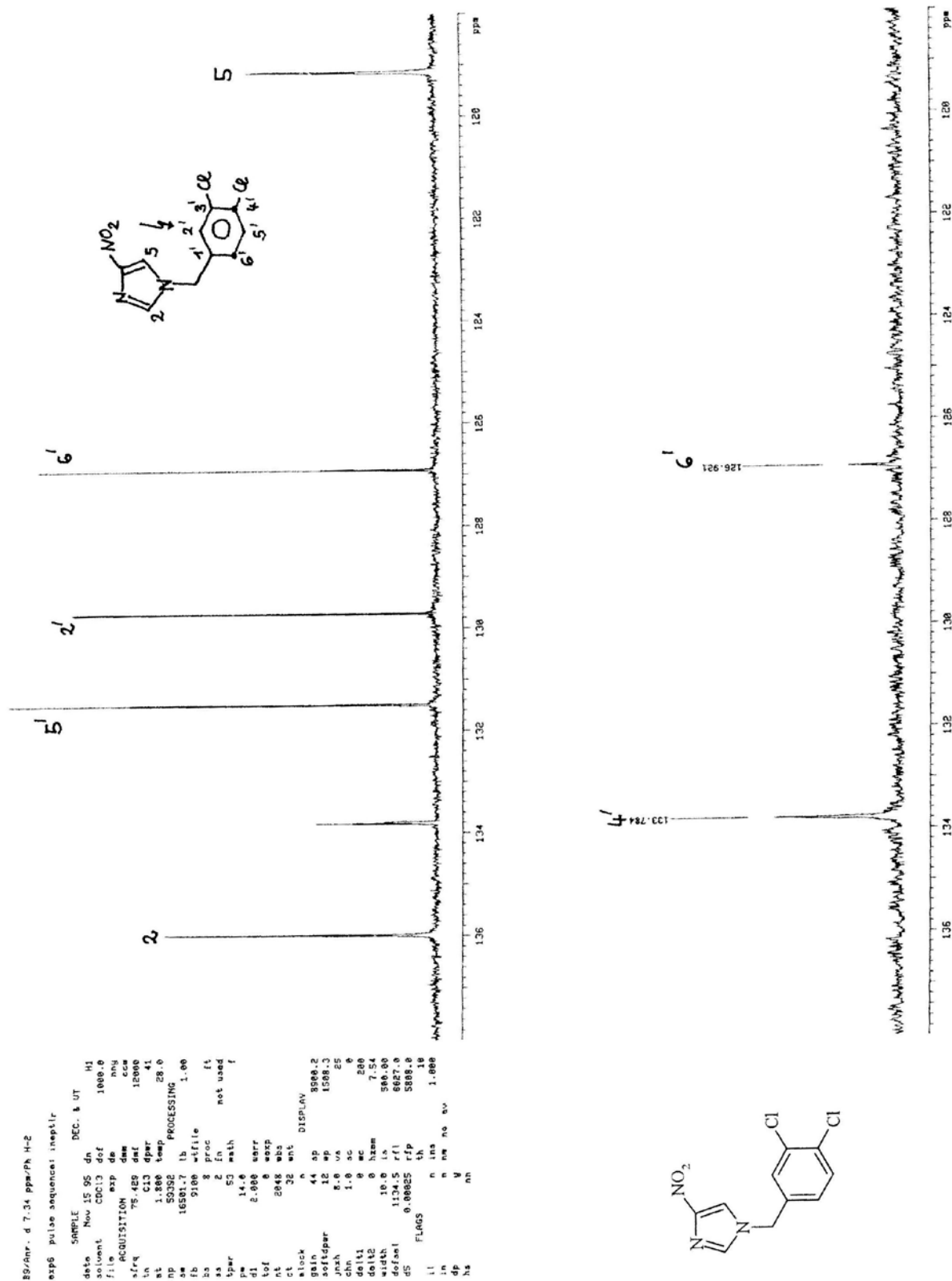
$$1J(\text{NCH}_2) = 142.1$$






$$J(C5, H5) = 200.0$$


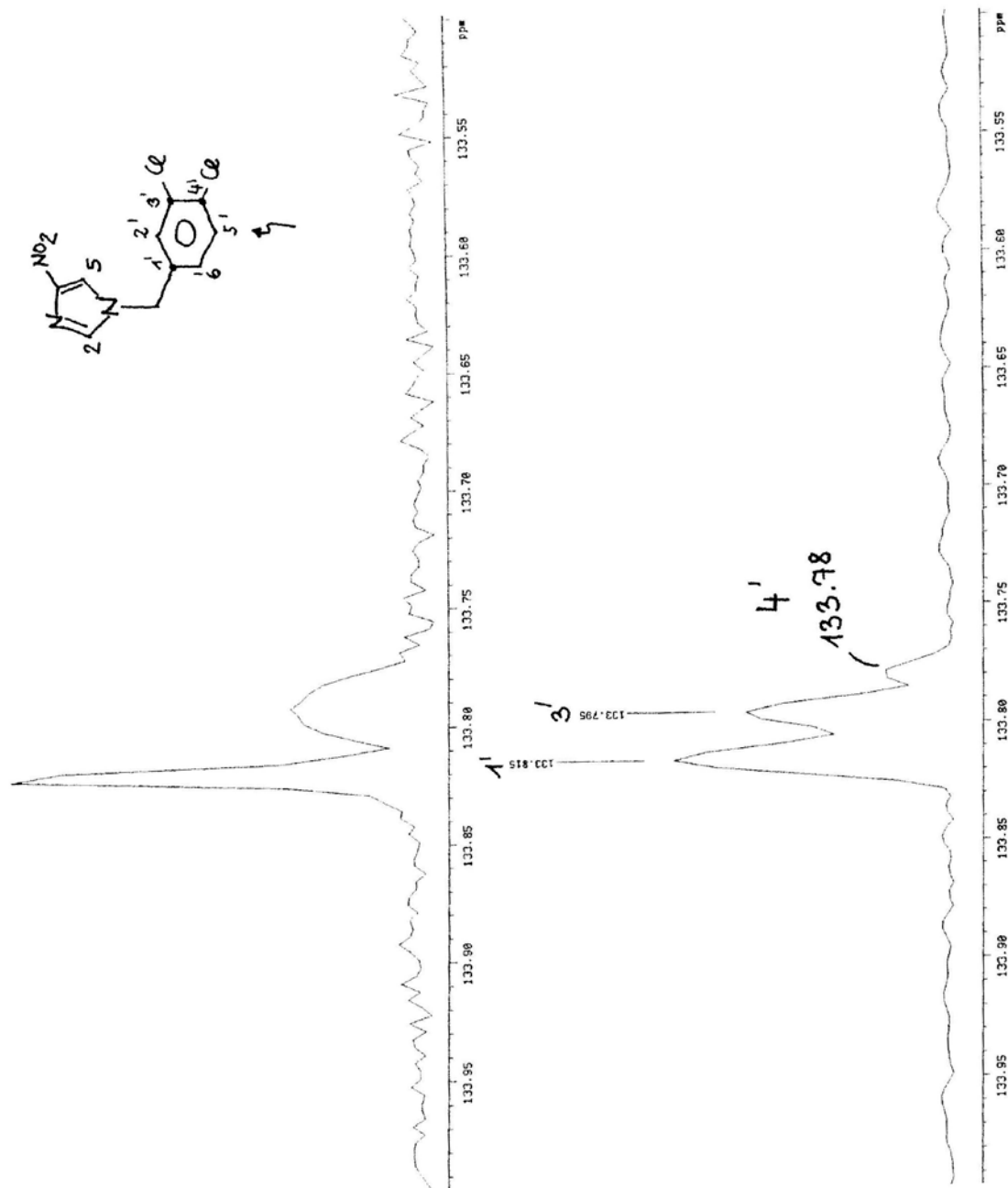
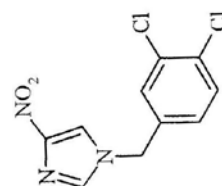


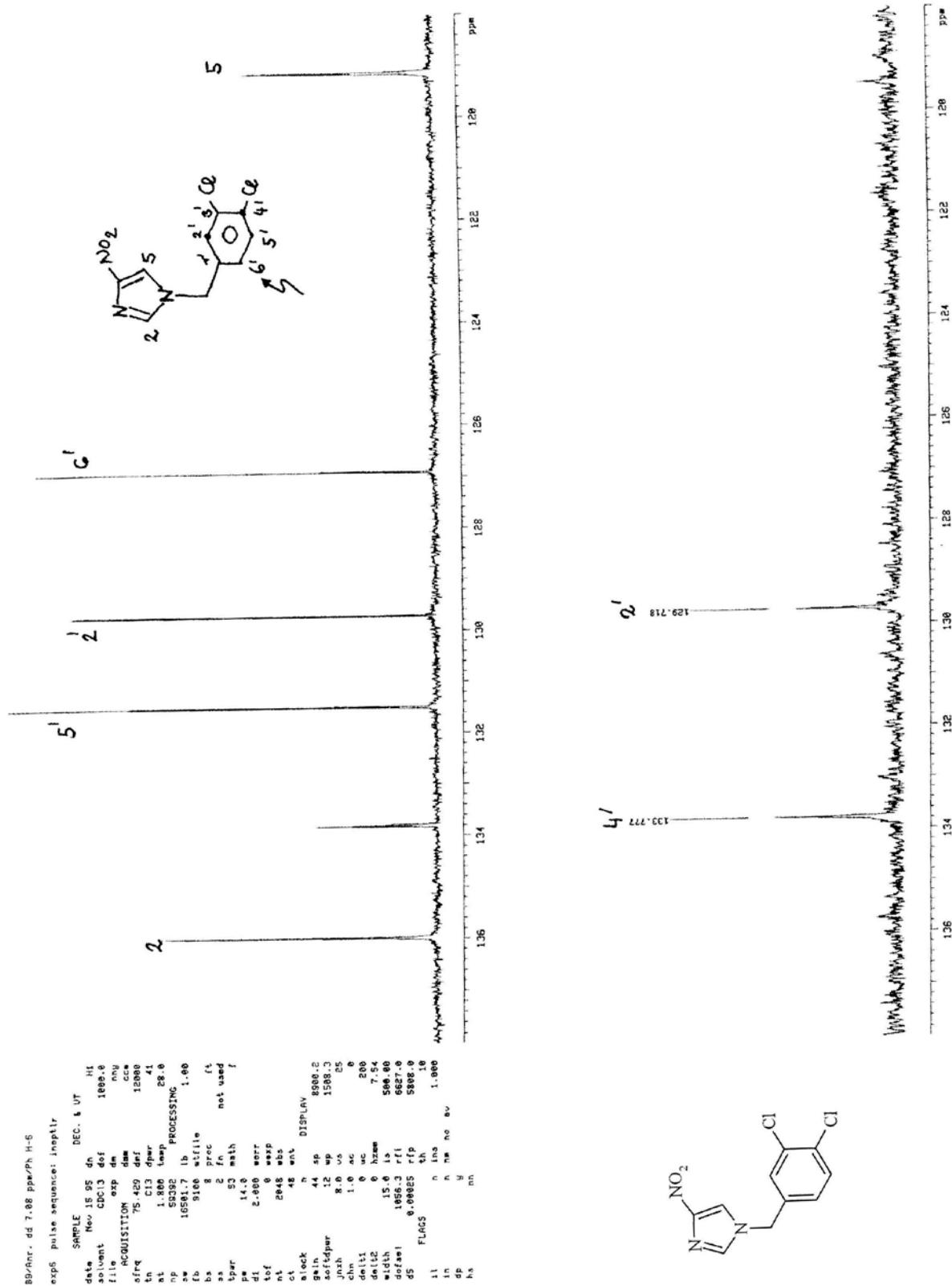


89/Ahr. 3 1.49 ppm/Th M-5

exp8 pulse sequence: inep1ir

SAMPLE	DEC. & UT
date Nov 15 95	dn
solvent CDCl <sub>3</sub>	def 1000.0
file	exp dem
acq	exp dem
afreq 75.429	def 12000
th	C13 dpar 41
at	1.000 temp 28.0
np	59392
aw	16581.7 lb -1.77
fb	9100 gf 0.540
ba	8 gfa not used
aa	2 atfile
tpw	53 proc ft
pw	14.0 fa 131072
dl	2.000 math
tofc	2048 werr
ct	128 exp
black	44 ent
gain	44 ent
softdpar	12
jnh	8.0 sp 10009.6
chn	1.0 mp 37.5
delt1	0.0 vs 47
delt2	0.0 ac 0
width	14.0 wc 200
dofzel	1180.0 hzm 0.19
ds	0.0005 is 500.00
il	h rfp 5827.0
in	h th 5898.0
sp	y lna no 1.000
hs	





## ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Diplomarbeit wurden eine Reihe neuer N-(3,4-Dichlorbenzyl)azole als potentielle Sigmarezeptor-Liganden hergestellt. Die Synthese der Zielverbindungen erfolgte jeweils durch Umsetzung der Natriumsalze der entsprechenden Azol-Grundkörper (Pyrazol, Imidazol, 1,2,3-Triazol, 1,2,4-Triazol, Tetrazol) mit 3,4-Dichlorbenzylchlorid. Regioisomere Reaktionsprodukte wurden getrennt und *via*  $^{13}\text{C}$ -NMR und NOE-Differenzspektroskopie eindeutig zugeordnet. Alle neuen Verbindungen wurden mittels spektroskopischer Methoden ( $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, MS, IR) eingehend charakterisiert und ihre Elementarzusammensetzung mittels CHN-Analyse bestätigt.

Die Affinitäten der hergestellten Verbindungen gegenüber dem sigma-1 und dem sigma-2 Rezeptor wurden in entsprechenden Rezeptorbindungsassays bestimmt.

## SUMMARY

In the course of the present diploma thesis new potential sigma-receptor ligands with N-(3,4-dichloro)benzylazole structure were prepared. Syntheses were carried out by reaction of the sodium salts of the appropriate azoles (pyrazole, imidazole, 1,2,3-triazole, 1,2,4-triazole, tetrazole) with 3,4-dichlorobenzylchloride. Regioisomeric products were discriminated and unambiguously assigned employing  $^{13}\text{C}$ -NMR and NOE-difference spectroscopy. All novel compounds were fully characterized by combined application of spectroscopic methods ( $^1\text{H}$ -NMR,  $^{13}\text{C}$ -NMR, IR, MS) and elemental analysis (CHN).

The affinities of the compounds prepared towards sigma-1 and sigma-2 receptors were determined by appropriate receptor binding assays.



### 4.3 Lebenslauf

#### Angaben zur Person:

Name	Brandstätter Bettina
Wohnort	1230 WIEN
Staatsangehörigkeit	Österreich
Geburtsdatum	5.12.1970, in Wien
Geschlecht	weiblich

#### Schul- und Berufsausbildung:

1981-1989	Neusprachliches Gymnasium (Matura)
1989-1991	Teilstudium der Biochemie
1991-2010	Studium der Pharmazie